



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIOVIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

2 (52) 2023

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

*Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

2 (52)

2023

Received: 20.01.2023
Accepted: 10.02.2023
Published: 10.02.2023

УДК 616.12-008.46-036.12: 616.124.2-053.8

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ФАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Талипова Ю.Ш.¹, Тулабоева Г.М.¹, Сагатов Х.М.¹ Абдукадилова Н.М.¹ Хашимов А.А.², Ачилов Ф.К.³

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников¹; Ферганский Областной Многопрофильный Медицинский Центр²; Районное медицинское объединение г.Когон³

✓ Резюме

Новая коронавирусная инфекция может провоцировать острое поражение миокарда и другие новые кардиологические осложнения.

Поскольку ряд лекарственных препаратов, используемых при COVID-19, оказывают кардиотоксическое влияние, необходим постоянный контроль над гемодинамическими параметрами. Вирусная инфекция может дестабилизировать состояние сердечно-сосудистой системы, что значительно повышает риск летальности при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

Цель исследования: выявить предикторы сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пожилых пациентов с COVID-19 на фоне острого респираторного дистресс синдрома

Материалы и методы: в исследование включались пожилые пациенты с COVID-19 проводили оценку появления симптомов заболевания, качества жизни, связанном со здоровьем, также проводилось физикальное обследование, лабораторные анализы, у части больных выполнялась оценка функции внешнего дыхания и рентгенологическое исследование.

Результаты исследования. Наблюдение проводилось за 50 больными, поступившими в ковид-стационар с верифицированным диагнозом COVID-19. Средний возраст $66,7 \pm 4,6$, из них мужчин 47 (78,3%), 13 (21,6%) женщин. Длительность заболевания (анамнестически от начала клинической симптоматики до госпитализации) составляла в среднем $14,6 \pm 2,5$ дней, длительность госпитализации составляла от 14 до 27 суток ($25,5 \pm 1,2$). Из включенных в исследование у 57 (95%) отмечались сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (ИБС, АГ, ХСН и др.), у 46 (92%) сахарный диабет 2 типа, у 26 (52%) избыточная масса тела и/или ожирение, у 2 (4%) отмечался впервые выявленный стероидный диабет.

Выводы. Инфекционное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), зачастую возникает у больных с различными сердечно-сосудистыми факторами риска, которые могут оказать влияние на течение инфекционного процесса с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии на фоне острого респираторного дистресс синдрома из-за тотального поражения легочной ткани в вероятным дополнительным повреждением сердца и сосудов, способствующее возникновению сердечно-сосудистых осложнений и утяжелению прогноза у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, острая сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, острый респираторный дистресс синдром, пожилые пациенты.

PREDICTION OF THE RISK OF FATAL COMPLICATIONS IN ELDERLY PATIENTS WHO SURVIVED COVID-19

Talipova Yu.Sh.¹, Tulaboeva G.M.¹, Sagatova Kh.M.¹ Abdukadirova N.M.¹, Khashimov A.A.², Achilov F.K.³

Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Department of Cardiology and gerontology with a course of interventional cardiology and arrhythmology ¹; Ferghana Regional Multidisciplinary Medical Center ², District medical Association of Kogon³

✓ **Resume**

Relevance. A new coronavirus infection can provoke acute myocardial injury and other new cardiac complications.

Since a number of drugs used in COVID-19 have cardiotoxic effects, constant monitoring of hemodynamic parameters. Viral infection can destabilize the state of the cardiovascular system, which significantly increases the risk of mortality in concomitant cardiovascular diseases (CVD).

Purpose of the study: to identify predictors of cardiovascular complications and mortality in patients with COVID-19 against the background of acute respiratory distress syndrome.

Materials and Methods: The study included patients with COVID-19 who assessed the onset of symptoms of the disease, health-related quality of life, a physical examination, laboratory tests, and in some patients an assessment of respiratory function and X-ray examination were performed.

Research results. Observation was carried out for 50 patients admitted to the COVID-19 covid hospital in Ferghana. Mean age 56.7 ± 4.6 , including 47 men (78.3%), 13 (21.6%) women. The duration of the disease (history from the onset of clinical symptoms to hospitalization) averaged 14.6 ± 2.5 days, the duration of hospitalization ranged from 14 to 27 days (25.5 ± 1.2). Of those included in the study, 57 (95%) had a history of cardiovascular diseases (IHD, AH, CHF, etc.), 46 (92%) had type 2 diabetes mellitus, 26 (52%) were overweight and / or obesity, 2 (4%) had newly diagnosed steroid diabetes.

Conclusions: An infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus (COVID-19) often occurs in patients with various cardiovascular risk factors that can affect the course of the infectious process with the development of acute cardiovascular failure, pulmonary embolism on against the background of acute respiratory distress syndrome due to total damage to the lung tissue with possible additional damage to the heart and blood vessels, contributing to the occurrence of cardiovascular complications and worsening of the prognosis in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, acute cardiovascular failure, pulmonary embolism, acute respiratory distress syndrome.

COVID-19 БИЛАН ҲАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ЎЛИМГА САБАБ БЎЛАДИГАН АСОРАТЛАНИШ ХАВФИНИНГ АНИҚЛАШ.

Талипова Ю.Ш.¹, Тулабоева Г.М.¹, Сагатовна Х.М.¹, Абдукадирова Н.М.¹ Хашимов А.А.², Ачилов Ф.К.³

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази кардиология ва геронтология, интервенцион кардиология ва аритмология курси билан кафедраси¹; Фарғона Вилоят Кўп Тармоқли Тиббиёт Маркази², Туман тиббий бирлашма Когон ш.³

✓ **Резюме**

Янги коронавирус инфекцияси ўткир миокард шикастланиши ва бошқа янги юрак асоратларини келтириб чиқариши мумкин. COVID-19да қўлланиладиган бир қатор дори воситалари кардиотоксик таъсирга эга бўлганлиги сабабли, гемодинамик параметрларда доимий monitoring олиб борилади. Вирусли инфекция юрак-қон томир тизимининг ҳолатини беқарорлаштириши мумкин, бу юрак-қон томир касалликларида (ЮҚТК) ўлим хавфини сезиларли даражада оширади.

Тадқиқот мақсади: ўткир респиратор дистресс синдроми фонида COVID-19 билан касалланган беморларда юрак-қон томир асоратлари ва ўлим кўрсаткичларини аниқлаш.

Материаллар ва усуллар: Тадқиқотга касаллик белгиларининг бошланишини, соғлиқ билан боғлиқ ҳаёт сифатини, физик текширувни, лаборатория тестларини ва баъзи беморларда нафас олиш функциясини баҳолашни ва рентгенологик текширувни баҳолаган COVID-19 билан касалланган беморлар иштирок этди.

Тадқиқот натижалари. Фарғона шаҳридаги COVID-19 касалхонасига ётқизилган 50 нафар бемор кузатувдан ўтказилди. Ўртача yoshi $56,7 \pm 4,6$, шу жумладан 47 эркак (78,3%), 13(21,6%) аёллар. Касалликнинг давомийлиги (анамнезда клиник белгилар пайдо бўлганидан то касалхонага ётқизилишигача) ўртача $14,6 \pm 2,5$ кун, касалхонага ётқизиш муддати 14 дан 27 кунгача ($25,5 \pm 1,2$) бўлган. Тадқиқотга киритилганларнинг 57 таси (95%) юрак-қон томир

касалликлари (ЮИК, АГ, СЮЕ ва бошқалар), 46(92%) 2-тиофа қандли диабет, 26(52%) ортиқча вазн ва/ёки семизлик, 2(4%) янги таъхис қўйилган steroid диабетга эга. Сўров маълумотлари шуни кўрсатдики, кузатилган беморларнинг ҳеч бири асосий касалликлари бўйича мунтазам равишда даволанмаган.

Хулоса: SARS-CoV-2 вируси (COVID-19) келтириб чиқарадиган юқумли касаллик, кўпинча юрак-қон томир тизимининг турли хил хавф омиллари бўлган беморларда пайдо бўлади, улар ўткир юрак-қон томир етишмовчилиги, ўпка эмболияси ривожланиши билан юқумли жараёнга таъсир қилиши мумкин. Юрак ва қон томирларида мумкин бўлган қўшимча шикастланиши билан ўпка тўқималарининг умумий шикастланиши туфайли ўткир респиратор дистресс синдроми фонида, юрак-қон томир асоратлари пайдо бўлишига ва COVID-19 билан касалланган беморларда прогнознинг ёмонлашишига олиб келади.

Калит сўзлар: COVID-19, SARS-CoV-2, ўткир юрак-қон томир етишмовчилиги, ўпка эмболияси, ўткир респиратор дистресс синдроми.

Актуальность

Известно, что уже почти три года коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV 2, получившая название COVID-19 и объявленная Всемирной организацией здравоохранения пандемией по сей день остается актуальной проблемой медицины. Начинаясь с проявлений острого респираторного поражения верхних дыхательных путей может протекать с различными формами тяжести, при этом тяжелые формы течения этого заболевания сопровождаются развитием вирусной пневмонии с тотальным поражением мелких сосудов легких, бронхиол и альвеол. Основным патогенетическим триггером COVID-19 как показали исследования является прогрессирующее системное воспаление, сопровождающееся лимфопенией и нейтрофилезом. Патологическая гиперреактивность иммунной системы, выражающаяся в неконтролируемой активации цитокинами иммунных клеток в очаге воспаления и высвобождении последними новой порции цитокинов и хемокинов, получила название «цитокиновый шторм», что доказывается клинико-лабораторными изменениями. Важно отметить, что именно «цитокиновый шторм» увеличивает риск развития острого респираторного дистресс-синдрома и может приводить к полиорганной недостаточности в особенности у лиц с коморбидной патологией [1].

Наиболее опасными характерными для COVID-19 являются факторы повышения риска тромботических и тромбоэмболических осложнений, непосредственно приводящих к полиорганным поражениям, что несомненно ухудшает прогноз. В целом ряде исследований было показано, что COVID-19 может сопровождаться гиперкоагуляцией, с торможением фибринолиза, что приводит к микротромбозам в сосудах легких, почек, сердца и повышенному риску венозных тромбоэмболий (ВТЭ), включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и артериальных, вплоть до развития инсульта [9, 10]. Кроме того, независимым фактором, определяющим плохой прогноз больных с COVID-19, является повышенный уровень D-димера, продукта распада фибрина, используемого в качестве маркера повышенного риска тромбообразования [9, 10, 11]. Исходя из этого важно отметить, что по мере накопления знаний и лучшего понимания патогенеза болезни все большее распространение получает эффективность и своевременность назначения антикоагулянтной терапии [1, 2, 4, 11].

Цель исследования: выявить предикторы сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов с COVID-19 на фоне острого респираторного дистресс синдрома

Материалы и методы: в исследование включались пациенты с COVID-19 проводили оценку появления симптомов заболевания, качестве жизни, связанном со здоровьем, также проводилось физикальное обследование, лабораторные анализы, у части больных выполнялась оценка функции внешнего дыхания и рентгенологическое исследование.

Результат и обсуждения

Наблюдение проводилось за 50 больными, поступившими в ковид-стационар г. Ферганы в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с доказанным диагнозом коронавирусной пневмонии. Диагноз во всех случаях был подтвержден определением наличия РНК вируса SARS-

CoV-2 по полимеразной цепной реакции и типичными изменениями в легких по данным компьютерной томографии (КТ). Средний возраст $67,8 \pm 4,6$, из них мужчин 37 (74%) и 13 (26%) женщин. Длительность заболевания (анамнестически от начала клинической симптоматики до госпитализации) составляла в среднем $14,6 \pm 2,5$ дней, сроки госпитализации составляли от 14 до 22 суток. Из включенных в исследование у 57 (95%) отмечались сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (ИБС, АГ, ХСН и др.), у 46 (92%) сахарный диабет 2 типа, у 26 (52%) избыточная масса тела и/или ожирение, у 2 (4%) отмечался впервые выявленный стероидный диабет. Данные опроса показали, что никто из наблюдаемой когорты пациентов регулярно не лечился по поводу основного заболевания.

Лечебную тактику проводили согласно утвержденному Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан протоколу № 8-9 по ведению пациентов с COVID-19. Исходно была назначена стандартная терапия гидроксихлорохином с азитромицином, позже с добавлением бронхолитиков и спиронолактона. Кроме этого, с первого дня госпитализации всем пациентам проводилась антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) с расчетом дозы согласно массе тела и под контролем показателей коагуляционного гемостаза крови, причем при повышении величины D-димера ≥ 5 мкг/мл, пациенты переводились на лечебные дозы НМГ.

При необходимости корректировалась антибактериальная терапия, и больные обеих групп принимали в среднем 1,4 антибиотика. Никаких различий во вспомогательной терапии, как и в назначении препаратов для лечения сопутствующей патологии в наблюдаемой когорте пациентов не было, однако у 33 (66%) пациентов отмечалось крайне тяжелое течение болезни с высокой резистентной лихорадкой, снижением сатурации кислорода в крови, увеличением С-реактивного белка (СРБ) и отсутствием положительной динамики по данным КТ потребовало экстренного проведения противовоспалительной терапии. При отсутствии возможности применения антиинтерлейкиновых препаратов было принято решение о проведении пациентам пульс-терапии высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС): метилпреднизолоном по 1000 мг внутривенно в течение 3 дней с переводом на инъекции дексаметазона по 8- мг дважды в день в течение 3–7 дней. Одному пациенту дополнительно вводился тоцилизумаб 400 мг.

Лечебная тактика у 17 больных, сходных по основным характеристикам, проходивших в это же время лечение в клинике, по тем же протоколам, но не получавших пульс-терапии ГКС, а только умеренные дозы по 4 мг один раз в день в течение 3–7 дней. Другой специфической противовоспалительной терапии в обеих группах не проводилось. Анализ данных в группах терапии ГКС и контроля проводился с дважды заслепленными «скрытыми» конечными точками: на этапе выборки данных и на этапе статистической обработки, что полностью исключает субъективный фактор влияния на результаты.

Пациенты в наблюдаемой когорте не различались по количеству и частоте сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых, с преобладанием артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких и онкологических). Больные в группе пульс-терапии ГКС по сравнению с пациентами со стандартной терапией имели статистически значимо более сильную лихорадку (разница по медиане $+0,9^{\circ}$ C), более выраженную, но статистически не значимо, одышку (медиана частоты дыхательных движений (ЧДД) 24 против 19 в минуту), связанную с более низкой сатурацией кислорода (медианы 85% против 94% на воздухе и 92% против 96% при вентилизации кислородом). В все пациенты находились на кислородной поддержке не инвазивной искусственной вентилиции легких (ИВЛ) 26 (52%) пациентов, получавших пульс терапию и 7(14%) на инвазивной ИВЛ. По исходному уровню систолического артериального давления (САД) группы статистически значимо не различались, а тахикардия имела место в более тяжелой группе пациентов, получивших пульс терапию ГКС. По биохимическим исследованиям обе группы имели показатели, характерные для тяжелой коронавирусной пневмонии, и по большинству показателей не различались. Суммарный показатель выраженности воспаления (С-реактивный белок, СРБ) был повышен в 19 раз в группе контроля и в 27 раз в группе активной терапии ($p=0,048$). Троекратно был повышен уровень D-димера, что, вкупе с увеличением фибриногена, отражало повышенную склонность к тромбообразованию на фоне воспалительного процесса ($p=0,125$). В обеих группах отмечались лимфопения и увеличение количества нейтрофилов, выходящее за пределы нормальных значений лишь в активной группе. Соотношение числа нейтрофилов к лимфоцитам (индекс Н/Л) составило 4,06 в контрольной группе и 6,05 в группе активного лечения ($p=0,125$). Количество тромбоцитов, уровни глюкозы, креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) были в пределах нормальных величин и не различались по группам.

По данным КТ все 34 пациента имели признаки двусторонней вирусной пневмонии, характерные для COVID-19. Медиана поражения по стадиям, у 58,8% пациентов имели 3–4 стадии поражения легких, по данным компьютерного анализа суммарный объем поражения легких («матовые стекла», «булжная мостовая» и участки консолидации и фиброза) составил 25,6% и 53,2% ($p < 0,001$) соответственно.

Для оценки степени тяжести больных с острыми респираторными синдромами, своевременного и компетентного принятия решения о месте лечения, необходимости интенсификации лечения COVID-19 и быстрой оценки риска клинического ухудшения и сортировки больных в рамках данного наблюдения использовали параметры клинических проявлений – ЧДД, сатурация кислорода, необходимость вентиляции, состояние сознания, температура тела, а также частота сердечных сокращений (ЧСС) и САД.

Важно отметить, что оценка состояния пациентов с COVID-19 зависит от нескольких ключевых показателей и не только степени одышки, сатурации крови кислородом и необходимости вентиляции. Эти показатели в большей степени характеризуют тяжесть поражения легких и дыхательную недостаточность. Состояние сознания напрямую коррелирует с попаданием пациента в ОРИТ и особенно, от нахождения на ИВЛ. Одним из ключевых показателей можно считать степень реального поражения легочной ткани по данным КТ, что далеко не всегда коррелирует с клиническими проявлениями нехватки воздуха, а также степени выраженности воспалительного процесса, главными маркерами которого являются выраженность лихорадки и величина СРБ. Кроме того, одним из основных прогностических маркеров неблагоприятного течения болезни может служить риск тромботических и тромбоэмболических осложнений, дополняющих поражение легочной ткани, определяемый величиной D-димера

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P).

Результат и обсуждения

Из включенных в исследование у 50(100%) отмечались сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (ИБС, АГ, ХСН и др.), у 40(80%) сахарный диабет 2 типа, у 46(92%) избыточная масса тела и/или ожирение, у 22(44%) отмечался впервые выявленный стероидный диабет. Данные опроса показали, что никто из наблюдаемой когорты пациентов регулярно не лечился по поводу основного заболевания. Результаты исследования биохимических показателей крови показали повышение 2,8 раза показателей коагуляционного гемостаза (фибриногена, МНО, ПТИ, Д-димера), в 3,2 раза С-реактивного белка, ферритина, прокальцитонина, на фоне панцитопении значения которой определялись на 8 – 10 сутки госпитализации. Исследование легких свидетельствовали об субтотальном поражении ($78 \pm 4,9\%$), с проявлениями двухсторонней интерстициальной пневмонией. Лечебная тактика проводилась согласно стандарту (8 протокол по ведению пациентов с COVID-19 в условиях стационара). При этом, согласно результатам исследования, отмечалось выздоровление у 5(10%) с не полным восстановлением респираторной функции, в 11(22%) отмечался летальный исход.

Максимальная разница в изменении самочувствия пациентов была отмечена за счет изменения сатурации крови кислородом и снижения одышки. У пациентов без пульс-терапии этот показатель составил 94,0% исходно, и 94,0% после лечения ($p=0,51$). В группе пульс-терапии ГКС сатурация кислорода статистически не значимо возрастала с 85,0 % до 90,0 % ($p=0,025$). У 10 (30,3%) больных в группе пульс-терапии ГКС отмечалось статистически значимое снижение температуры тела до нормальных величин, снижение ЧДД на 5 в 1 минуту и ЧСС на 13 уд./мин. Количество больных в ОРИТ снизилось, при этом один пациент был переведен с ИВЛ на не инвазивную вентиляцию легких, увеличилось и число пациентов, находящихся в ясном сознании с 8 до 11, у остальных пациентов никаких существенных изменений не произошло, что лишний раз характеризует коронавирусную пневмонию как очень упорное заболевание, плохо поддающееся лечению на стадии развившегося обширного воспалительного процесса в легких на фоне острого воспаления.

У 11(36,4%) больных на фоне пульс-терапии ГКС процент поражения легких по данным компьютерного анализа не изменился: исходно – 53,2%, после гормонотерапии – 53,9% ($p=0,67$).

Не изменилась и стадия поражения легких – до и после пульс-терапии ГКС ($p=0,82$). Это еще раз подтверждает предположение, что значимое снижение одышки, нарастание сатурации крови кислородом, снижение уровня кислородной поддержки было связано с качественными, а не количественными характеристиками поражения легочной ткани. У 22(66,6%) пациентов на фоне пульс-терапии ГКС медиана изменений процента поражения легких на КТ составила $+0,75 [-10,95; 13,9] \%$, а у пациентов без пульс-терапии $+17,6 [0,10; 23,6] \%$ и свидетельствуют об отсутствии достоверной статистической значимости ($p=0,062$). Динамика наблюдения на фоне перевода пациентов с пульс-терапии на поддерживающую терапию умеренными дозами ГКС у 11(22%) пациентов имела не большую положительную тенденцию по клиническим показателям, по динамике снижения температуры тела и другим параметрам, однако на 4-5 сутки отмечалось резкое ухудшение состояния, субфебрильная лихорадка в течение трех дней $37,6^{\circ}\text{C}$, усиление выраженной одышки ЧДД 28-36 в мин, сатурация кислорода при дыхании 84%, уровень СРБ 58,6 мг/дл и D – димера 2,89 мкг/мл на фоне адекватной терапии, не смотря на перевод на инвазивную ИВЛ состояние критически ухудшилось и закончилось летальным исходом.

В качестве клинического примера приводим данные больного А., 62 лет. с COVID-19 и 68,2% поражения легких по данным КТ. У пациента длительно наблюдалась, уровень СРБ достигал 122 мг/дл, D-димер 1,33 мкг/мл, сатурация кислорода 89% без кислородной поддержки. Обращала на себя внимание выраженная лимфопения $0,34 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез $6,26 \times 10^9/\text{л}$ и крайне высокий индекс Н/Л – 18,4, как маркер выраженного воспаления и риска венозной тромбоэмболии. Больной был переведен в ОРИТ на не инвазивную ИВЛ. Было принято решение о проведении пульс-терапии высокими дозами ГКС. Через 5 дней состояние улучшилось, температура тела нормализовалась, СРБ снизился до 46 мг/дл, сатурация кислорода возросла до 95%, процент поражения легочной ткани уменьшился до 38,2%, и пациент был переведен в отделение. Хотя оставалась лимфопения $0,37 \times 10^9/\text{л}$, индекс Н/Л увеличился до 20,6 и D-димер возрос до 2,74 мкг/мл. На следующий день состояние резко ухудшилось, крайне усилилась одышка, появились боли в грудной клетке, D-димер увеличился до 13,52 мкг/мл. Это позволяло предполагать ТЭЛА, несмотря на постоянную терапию НМГ в лечебной дозе. Доза НМГ была еще увеличена впоследствии все осложнения не удалось купировать на 27 день от начала первых клинических проявлений наблюдался летальный исход.

Основной причиной летального исхода являлась острая сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии на фоне острого респираторного дистресс синдрома.

Обсуждение: COVID-19 проходит различные стадии, каждая из которых требует своих лечебных подходов. На стадии развившейся вирусной пневмонии, протекающей с поражением альвеол, проблема усугубляется прогрессированием системного воспаления и вовлечением в процесс не только легочной паренхимы, но и бронхиол, мелких сосудов и повышенным тромб образованием. В этих случаях гиперреактивность иммунной системы сопровождается чрезмерной активацией цитокинов, дальнейшей активацией макрофагов и эпителиальных клеток и постоянным увеличением выброса цитокинов и хемокинов, что получило название «цитокинового шторма» [2, 5, 14, 15, 18, 20]. Именно лечению такого рода пациентов с COVID-19 посвящено настоящее исследование. Действующие на сегодняшний день рекомендации предполагают использование в таких случаях «упреждающей противовоспалительной терапии» для купирования «цитокинового шторма» и преодоления критического воспаления [2, 3]. Учитывая лидирующую роль провоспалительных ИЛ, в качестве противовоспалительных препаратов рекомендуются ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб [16], ингибитор ИЛ-1 β канакинумаб [17] ингибитор ИЛ-17 секукинумаб [18], ингибитор янус киназ JAK-1 и JAK-2 руксолитиниб [19].

Даже при возможной высокой эффективности этих препаратов, кстати, требующих проверки в клинических исследованиях, их доступность и стоимость оставляют желать лучшего. Применение самых популярных на протяжении последних 50 лет противовоспалительных препаратов – ГКС при COVID-19 не рекомендовано ВОЗ, и лишь в версиях 8-9 рекомендаций МЗ РУз указано возможное использование ГКС в малых дозах до 1 мг/кг/день [6,8,9]. Мета – анализ исследований по применению стероидов при коронавирусных пневмониях, включая COVID-19, продемонстрировал отсутствие положительного влияния на прогноз и замедление элиминации вируса [20, 21]. Однако пульс-терапия высокими дозами ГКС при раннем начале терапии атипичной пневмонии показывала замедление прогрессирования болезни, лучшее разрешение изменения в легких при невысоком риске побочных эффектов [10, 14, 22, 23]. Ограничениями к применению ГКС является их способность усиливать протромботические факторы, особенно при иммунном

воспалении, что имеет место при COVID-19 с «цитокиновым штормом» [24]. Существуют исследования, связывающие риск развития ВТЭ при терапии стероидными гормонами с дозами препаратов, причем максимальное повышение риска отмечено при дозах от 1000 до 2000 мг/сут. [25]. И главная опасность в том, что риск тромбозов и тромбоэмболий при терапии ГКС может проявляться непосредственно после начала лечения [26]. Исходя из неясностей и недостаточной изученности этого вопроса, целью нашего исследования стало изучение баланса эффективности и безопасности пульс-терапии ГКС (1000 мг метилпреднизолона в течение 3 дней внутривенно с переводом на дексаметазон 4 мг в течение 3–5 дней) в лечении пациентов с тяжелой коронавирусной пневмонией в сравнении с группой пациентов, не получающих противовоспалительной терапии. Анализ обследованных пациентов продемонстрировал признаки системного воспаления с экстремальным повышением СРБ в 19 и 27 раз (маркер «цитокинового шторма»). Одновременно в активной группе регистрировались лихорадка, лимфопения ($0,66 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез ($5,02 \times 10^9/\text{л}$) и повышение индекса нейтрофилез/лейкоцитоз - Н/Л до 6,05, трехкратное повышение D-димера, одышка (ЧДД 26 в 1 мин) при низкой сатурации кислорода (85%), тахикардия (ЧСС 97 уд./мин). Учитывая прогрессирующую легочно-сердечную недостаточность принималось решение о переводе пациентов на пульс-терапию ГКС. При этом пациенты имели различной степени тяжести течение болезни по большинству изученных параметров. Это, с одной стороны, затрудняло сравнение результатов в группах, но, с другой, позволяло надеяться на более благоприятное течение болезни.

Проведенное исследование подтвердило возможную эффективность пульс-терапии ГКС в лечении COVID-19 пневмонии с «цитокиновым штормом». В наблюдаемой когорте пациентов у 39(78%) пациентов было достигнуто значительное улучшение клинического состояния, +9% сатурации кислорода, нормализация температуры тела, достоверное уменьшение потребности в кислородной поддержке [8,11,14]. Подобное улучшение происходило на фоне трехкратного снижения уровня СРБ, что характеризовало быстрый противовоспалительный эффект высоких доз ГКС [22,27,30].

Однако, в 11(22%) случаях наблюдения отмечалось прогрессивное ухудшение состояния пациентов. В итоге процент поражения легких не изменялся, происходило прогрессирование пневмонии и значимое увеличение процента поражения легких привело к летальным исходам [32,34]. Важно указать, что течение COVID-19 пневмонии крайне упорное, и при повышении маркеров воспаления пневмония не может быть успешно излечена без противовоспалительных препаратов [35]. Полученные результаты показали, что пульс-терапия ГКС может прерывать «цитокиновый шторм», но как показали наши наблюдения раннее назначение. Однако результаты исследований с COVID-19 не подтвердили улучшения прогноза, скорее наоборот, пульс-терапия показала неблагоприятный прогноз [27,28] пульс терапии. Это и привело к рекомендациям использования антицитокиновых препаратов, а не ГКС, которые, к тому же могут замедлять элиминацию вируса при лечении COVID-19 [29,30]. Второй задачей исследования была оценка безопасности пульс-терапии высокими дозами ГКС больных с COVID-19. В целом мы не выявили негативного влияния на кардиологические показатели, включая повышение АД. Повышения уровня глюкозы в среднем по группе пульс-терапии ГКС также не зарегистрировано, хотя в группе контроля этот показатель статистически значимо снизился. При индивидуальном анализе у 6/17 (35,3%) больных обнаружено повышение уровня глюкозы больше 9 ммоль/л, что потребовало назначения/усиления сахароснижающей терапии. Наиболее проблемной представлялась динамика D-димера. В группе контроля этот показатель не менялся, а при терапии ГКС статистически значимо увеличивался (медиана до 1,98 мкг/мл). В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что при увеличении D-димера выше 2,0 мкг/мл риск ВТЭ у больных с COVID-19 повышается в 51 раз [31]. Были исследования, где даже повышение D-димера выше 1,0 мкг/мл достоверно в 18 раз увеличивало риск тромбозов [32]. В нашем исследовании у 4 больных были зафиксированы венозные тромбозы (2 ТЭЛА), совпадавшие с повышением D-димера выше 10 мкг/мл. Учитывая, что тромботические осложнения при COVID-19 связывают с аутоиммунным воспалением, мы проанализировали возможные взаимосвязи. Как хорошо известно, ГКС могут вызывать лейкоцитоз и нейтрофилез [33]. В нашем исследовании количество нейтрофилов при лечении ГКС увеличилось на 73% ($p < 0,0001$), при отсутствии изменений у пациентов без пульс-терапии ГКС. Таким образом, применение ГКС, несмотря на быстрое снижение СРБ и острого воспаления, и улучшение клинического состояния больных с COVID-19, провоцирует рост нейтрофилеза, что приводит к статистически значимому повышению риска тромбозов и ТЭ, показателем чего является достоверный рост D-димера. Поэтому при выборе пульс-терапии высокими дозами ГКС в качестве противовоспалительного ответа на «цитокиновый шторм» у больных с COVID-19 необходимо

учитывать доступные маркеры хронического воспаления для раннего прогнозирования риска тяжести течения заболевания и определения сроков лечения. Сегодня понятно, что далеко не только возраст, а и сопутствующие заболевания утяжеляют прогноз пациентов, и максимальный риск проявляется в подгруппе лиц старше 80 лет, где он в 6 раз выше, чем в 65 лет [13]. Все приведенные данные диктуют необходимость разработки и внедрения алгоритмов, позволяющих пошагово, используя минимальное количество критериев определить прогностически тяжесть течения заболевания.

Заключение

Таким образом: для оценки тяжести течения и риск развития осложнений наряду с использованными нами параметрами классических клинических проявлений (ЧДД, сатурация кислорода, необходимость вентиляции, состояние сознания, температура тела, ЧСС и САД), важно учитывать длительность заболевания, время, сроки и методы начала, в том числе противовоспалительной терапии пациентов с COVID-19. Но этого недостаточно для учета особенности, важно учитывать также возраст и преморбидный фон пациентов. Важно указать, что замедление в тактике применения противовоспалительной терапии, в том числе пульс-терапии ГКС не может оказать ожидаемого благоприятного эффекта.

Инфекционное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), зачастую возникает у больных с различными сердечно-сосудистыми факторами риска, которые могут оказать влияние на течение инфекционного процесса с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии на фоне острого респираторного дистресс синдрома из-за тотального поражения легочной ткани в вероятным дополнительным повреждением сердца и сосудов, способствующее возникновению сердечно-сосудистых осложнений и утяжелению прогноза у пациентов с COVID-19.

Ограничения исследования. Небольшое количество больных. Отсутствие рандомизации несбалансированность групп по исходной тяжести, ретроспективный характер исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H et. al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2020; 53:38-42.
2. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. WHO Reference Number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5. 2020. [Internet] 2020.
3. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). Москва.
4. Tobaiqy M, Qashqary M, Al-Dahery S, Mujallad A, Hershan AA, Kamal MA et al. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. *Infection Prevention in Practice*. 2020; 100061.
5. Darmon P, Dadoun F, Boullu-Ciocca S, Grino M, Alessi M-C, Dutour A. Insulin resistance induced by hydrocortisone is increased in patients with abdominal obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2006; 291(5): E995-1002.
6. Zarković M, Beleslin B, Ćirić J, Penezić Z, Stojković M, Trbojević B et. al. Glucocorticoid effect on insulin sensitivity: A time frame. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2008; 31(3):238-42.
7. Clore J, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. *Endocrine Practice*. 2009; 15(5):469-74.
8. Shono A, Mori S, Nakamura K, Yatomi A, Takada H, Tanaka H et. al. Glucocorticoid-sensitive Paroxysmal Atrial Fibrillation, Sick Sinus Syndrome, and Mitral Regurgitation in a Patient with Malignant Rheumatoid Vasculitis. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. 2019; 58(21):3093-8.
9. 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; S1072-7515(20)30400-2.
10. 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):844-7.
11. 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):1023-6.
12. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units - the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Medicine*. 2020; 46(2):357-60.
13. The OpenSAFELY Collaborative, Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *Epidemiology*. 2020.

14. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20(5):271-2.
15. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020; 395(10229):1033-4.
16. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117(20):10970-5.
17. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Potere N, Abbate A, Cipollone F et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *The Lancet Rheumatology*. 2020;
18. Wan MT, Shin DB, Winthrop KL, Gelfand JM. The risk of respiratory tract infections and symptoms in psoriasis patients treated with IL-17-pathway inhibiting biologics: A meta-estimate of pivotal trials relevant to decision-making during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; S0190962220308665.
19. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; S0091674920307387.
20. 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, SARSCoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2020; 34(6):1503-11.
21. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID- 19). *Medical Journal of Australia*. 2020; 212(9):416-20.
22. Zhao Z. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *Journal of Medical Microbiology*. 2003; 52(8):715-20.
23. Ho JC, Ooi GC, Mok TY, Chan JW, Hung I, Lam B et al. High-Dose Pulse Versus Nonpulse Corticosteroid Regimens in Severe Acute Respiratory Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003; 168(12):1449-56.
24. Majoor CJ, Sneeboer MMS, de Kievit A, Meijers JCM, van der Poll T, Lutter R et al. The influence of corticosteroids on hemostasis in healthy subjects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016; 14(4):716-23.
25. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JOL, Ehrenstein V et al. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Nationwide Population-Based CaseControl Study. *JAMA Internal Medicine*. 2013; 173(9):743.
26. Stuijver DJF, Majoor CJ, van Zaane B, Souverein PC, de Boer A, Dekkers OM et al. Use of Oral Glucocorticoids and the Risk of Pulmonary Embolism. *Chest*. 2013; 143(5):1337-42.
27. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerg B et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2020; cmaj.200645.
28. Yang Z, Liu Y, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020; 81(1): e13-20.
29. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020; 39(5):405-7.
30. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020;395(10223):473-5. ↑31. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z et. al. D- dimer levels on admission to predict in- hospital mortality in patients with Covid- 19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1324-9.
31. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020; 395(10229):1054-62.
32. Ronchetti S, Ricci E, Migliorati G, Gentili M, Riccardi C. How Glucocorticoids Affect the Neutrophil Life. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(12):4090.
33. 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.
34. Zhang Y, Wu W, Du M, Luo W, Hou W, Shi Y et. al. Neutrophil-toLymphocyte Ratio may Replace Chest Computed Tomography to Reflect the Degree of Lung Injury in Patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). *Av. at: 2020*.
35. Lorente D, Mateo J, Templeton AJ, Zafeiriou Z, Bianchini D, Ferraldeschi R et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use. *Annals of Oncology*. 2015; 26(4):750-5.

Поступила 20.01.2023

