

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ ПРИ COVID-19

ЗЕМКО В.Ю.¹, НИКИТИНА Е.В.¹, ДЗЯДЗЬКО А.М.²

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 62-69.

FEATURES OF CLINICAL COURSE AND INTENSIVE THERAPY OF SEVERE COVID-19 PNEUMONIA

ZIAMKO V.Y.¹, NIKITSINA K.V.¹, DZYADZKO A.M.²

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):62-69.

Резюме.

Цель – установить особенности клинического течения и интенсивной терапии тяжелой пневмонии при COVID-19. Материал и методы. Проведено исследование результатов обследования и лечения 30 пациентов с пневмонией тяжелого течения коронавирусной и 30 – бактериальной этиологии.

Результаты. Для пациентов с пневмонией при COVID-19 была характерна лимфопения, гипергликемия, гипопро-теинемия, статистически значимо более высокий показатель С-реактивного белка и креатинина. Острый респираторный дистресс-синдром осложнил течение пневмонии при COVID-19 в более половины случаев (66,7%), причем низкий респираторный индекс (219,8 [103,6-235]) указывал на более тяжелое течение заболевания. Интерлейкин-6 как маркер цитокинового шторма был выше в 2,5 раза нормы при вирусной пневмонии ($p<0,05$). Повышенный лактат, интерлейкин-6 и лимфопения коррелировали с летальным исходом ($r=0,69$, $r=0,57$, $r=0,5$, $p<0,05$). Наиболее частыми схемами антибактериальной терапии были меропенем и левофлоксацин или цефепим, и левофлоксацин – по 10 случаев (33,3%). В большинстве случаев проп-позиция в течение 8 часов позволила улучшить показатели оксигенации крови в среднем в 1,6 раза, $p<0,05$. На 5-е сутки у пациентов нормализовалась температура, улучшились показатели лейкоцитарной формулы, С-реактивного белка, а также оксигенации крови и КТ-картина легких при интенсивной терапии, включающей антибактериальную, гормональную терапию и гидроксихлорохин ($p<0,05$).

Заключение. Лимфопения, повышенные уровни креатинина, С-реактивного белка, интерлейкина-6, лактата, гипергликемия, гипопро-теинемия, низкий респираторный индекс были характерны для более тяжелого течения заболевания. Высокий уровень лактата, интерлейкина-6 и лимфопения коррелировали со смертностью.

Комплексная интенсивная терапия, включающая проп-позицию, лечение гидроксихлорохином, а также гормональную терапию, позволила улучшить результаты лечения пациентов с пневмонией при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, вирусная пневмония, бактериальная пневмония, тяжелое течение, отделение реанимации и интенсивной терапии.

Abstract.

Objectives. To establish special features of clinical course and intensive therapy of severe pneumonia in coronavirus infection.

Material and methods. A study of the results of examination and treatment of 30 patients with severe pneumonia of coronavirus and 30 of bacterial etiology was conducted.

Results. Patients with COVID-19 pneumonia were characterized by lymphopenia, hyperglycemia, hypoproteinemia, a

statistically significantly higher level of C-reactive protein and creatinine. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicated the course of COVID-19 pneumonia in more than half of cases (66.7%) with a low respiratory index (219.8 [103.6-235]) indicating a more severe course of the disease. Interleukin-6 as a marker of the cytokine storm was 2.5 times higher than the norm in viral pneumonia ($p<0.05$). Elevated lactate, interleukin-6 and lymphopenia correlated with lethal outcome ($r=0.69$, $r=0.57$, $r=0.5$, $p<0.05$).

The most common antibiotic therapy schemes were meropenem and levofloxacin or cefepime and levofloxacin – 10 cases each (33.3%). In most cases prone-position during 8 hours allowed to improve 1.6 times, $p<0.05$ blood oxygenation on the average. On the 5th day the patients returned to normal temperature, their leukocyte count, C-reactive protein, and blood oxygenation and CT scan of the lungs improved after intensive therapy including antibacterial, hormonal therapy and hydroxychloroquine ($p<0.05$).

Conclusions. Lymphopenia, elevated levels of creatinine, C-reactive protein, interleukin-6, lactate, hyperglycemia, hypoproteinemia, and a low respiratory index were characteristic of a more severe course of the disease. High levels of lactate, interleukin-6, and lymphopenia correlated with mortality.

Complex intensive therapy, including prone-position, treatment with hydroxychloroquine as well as hormone therapy allowed to improve the results of treatment of patients with COVID-19 pneumonia.

Key words: COVID-19, viral pneumonia, bacterial pneumonia, severe course, the department of resuscitation and intensive therapy.

Внегоспитальные пневмонии играют большую роль в социально-экономическом аспекте для всех стран мира, так как являются довольно частой причиной госпитализации и развития хронических заболеваний, приводящих к ограничению трудоспособности [1]. Следует отметить, что летальность при пневмониях в среднем колеблется в пределах 10%, однако при тяжелом течении пневмонии летальность достигает 70% [2, 3].

Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием неотложной медицинской помощи пациентам. В настоящее время сведения об эпидемиологии, особенностях клинического течения, профилактике и интенсивной терапии данного заболевания ограничены. Коронавирусы представляют собой большое семейство вирусов, способных вызывать целый ряд заболеваний у людей: от распространенной простуды до тяжёлого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [4]. Известно, что двусторонняя пневмония стала наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта COVID-19. В свою очередь, в 3-4% случаев ОРДС усугубляет течение пневмонии, зачастую приводя к летальному исходу [5].

Таким образом, как и при других коронавирусных инфекциях, а также гриппе A/H1N1, основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение. Термин вирусной (интерстициальной) пневмонии, широко используемый в клинике, по сути своей отражает именно его развитие. В свою оче-

редь, тяжелое диффузное альвеолярное повреждение является синонимом клинического понятия ОРДС [5-7].

До сих пор остается неясным причины тяжелого течения у ряда пациентов, приводящие к полиорганной недостаточности и, как следствие, неблагоприятному исходу заболевания. Многие аспекты патогенеза COVID-19 нуждаются в дальнейшем комплексном изучении с использованием современных методов. Высказываются предположения о возможном значении при тяжелом поражении легких и других органов цитокинового шторма и, как следствие, повреждении микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови. В ряде работ на основании теоретических предпосылок постулируется ведущая патогенетическая роль аутоиммунных механизмов [8, 9].

Большинство международных организаций рекомендуют использовать только патогенетическую и симптоматическую терапию тяжелой COVID-19, однако многие страны начали применять потенциально действующие на SARS-CoV-2 лекарственные средства (хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир, ритонавир, фавиравир, ремдесивир, тоцилизумаб, плазма реконвалесцентов и другие) в рамках экспериментальной терапии по жизненным показаниям у тяжелых пациентов с COVID-19 или клинических исследований. В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрированы и внедрены в клиническую практику лечения COVID-19 хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир, ритонавир, тоцилизумаб, плаз-

ма реконвалесцентов. Более того, позиция ряда авторов – использовать лекарственные средства только на ранних сроках инфекции. Тем не менее, в настоящее время доказательных данных об эффективности различных лекарственных средств при COVID-19 инфекции недостаточно [10].

Цель исследования – установить особенности клинического течения и интенсивной терапии тяжелой пневмонии при COVID-19 инфекции.

Материал и методы

Проведено исследование результатов клинического и лабораторного обследования, а также лечения 30 пациентов с внегоспитальной пневмонией тяжелого течения при COVID-19. РНК коронавируса SARS-CoV-2 идентифицирована методом полимеразной цепной реакции у всех пациентов из носоглотки и/или ротоглотки, двукратный положительный результат серологических тестов с интервалом в 24 часа имели 23 (78%) пациента. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки определяли участки интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла». Сопутствующая бактериальная инфекция при поражении легких у пациентов с COVID-19 исключалась на основании отсутствия роста микрофлоры по результатам микробиологического исследования биологических жидкостей пациентов. Лабораторные данные пациентов с пневмонией при COVID-19 сравнивали с группой пациентов с пневмонией бактериальной этиологии, подтвержденные положительными результатами микробиологического исследования. Наиболее часто у пациентов с бактериальной пневмонией из мокроты выделяли *Acinetobacter* spp. (31%), *Pseudomonas aeruginosa* (21%), *Klebsiella pneumoniae* (20%), *Staphylococcus aureus* (17%), другие микроорганизмы составили 11%.

Пациенты с COVID-19 находились на лечении в ОРИТ УЗ «Витебская областная клиническая больница» за период март-июнь 2020 года, пневмонией бактериальной этиологии – за 2019 г. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

По степени тяжести согласно критериям IDSA/ATS (Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society) все пациенты имели пневмонию тяжелого течения, которая проявлялась тяжелым интоксикационным синдромом, гемодинамическими изменениями, выраженной дыхательной недостаточностью и/или признаками сепсиса, септического шока, характеризовалась неблагоприятным прогнозом и требовала проведения интенсивной терапии.

Пациентам с пневмонией при COVID-19 проводилась интенсивная терапия согласно нормативным документам Министерства здравоохранения Республики Беларусь [11-16], с бактериальной – согласно клиническому протоколу диагностики и лечения пневмоний, утвержденному Министерством здравоохранения Республики Беларусь [17]. Диагностика и интенсивная терапия тяжелой дыхательной недостаточности с развитием ОРДС, а также интенсивная терапия септического шока осуществлялись на основании использования Клинического протокола, утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 №48 [18].

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием электронных таблиц Excel 7 («Microsoft», США) и аналитического пакета Statistica (Version 10-Index, лицензия № СТАФ999К347156W, StatSoft Inc., США). Статистическую значимость между несвязанными группами оценивали по критерию Манна-Уитни, между связанными выборками – по критерию Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего 25-го (LQ) и верхнего 75-го квартилей (UQ). Корреляционный анализ проводили непараметрическим методом Спирмена. Расчет отношения шансов позволил выявить количество случаев, когда событие произошло, к числу случаев, когда событие не произошло. Значения принимали за статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты с пневмонией при COVID-19

Таблица 1 – Характеристика включенных в исследование пациентов

Группа	Вирусные пневмонии	Бактериальные пневмонии
Возраст, лет	65,8±16,2	64,3±14,2
Соотношение мужчин/женщин	18 (60%) / 12 (40%)	21 (70%) / 9 (30%)

нуждались в проведении респираторной поддержки: инсуффляция увлажненного кислорода проводилась 76,7%, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) – 23,3% пациентов. Средняя длительность лечения в стационаре составила $15,7 \pm 14,8$ дней, в ОРИТ – $12,2 \pm 6,1$ дней.

Оценивались клинические и лабораторные данные пациентов при поступлении в стационар обеих групп. Сухой кашель имели 70% пациентов, одышку – 96,7%. Средняя температура тела составила $36,8 [36,6-37,5]^{\circ}\text{C}$, степень насыщения гемоглобина крови кислородом 85 [79-90]% без кислородной поддержки. Оценивалось наличие сопутствующей патологии при пневмонии, вызванной коронавирусом, при этом наиболее часто пациенты имели ишемическую болезнь сердца – 19 (63,3%), ожирение – 12 (40%), артериальную

гипертензию – 8 (26,7%), сахарный диабет – 5 (16,7%). Острый респираторный дистресс-синдром осложнил течение пневмонии в 20 случаях (66,7%), сепсис развился в 4 случаях (13,3%), острое повреждение почек – в 13 (43,3%). Общая характеристика лабораторных данных пациентов с пневмонией при COVID-19 и бактериальной пневмонией представлена в таблице 2.

При бактериальной пневмонии ишемическую болезнь сердца имел 21 пациент (70%), хроническую обструктивную болезнь легких – 6 (20%), острое нарушение мозгового кровообращения – 3 (10%).

Для пациентов с бактериальной пневмонией был характерен лейкоцитоз, в то время как при пневмонии, вызванной коронавирусом, количество лейкоцитов в крови статистически зна-

Таблица 2 – Характеристика лабораторных данных пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией

Показатель	Результат, Ме; LQ-UQ	
	Вирусная пневмония	Бактериальная пневмония
Температура, $^{\circ}\text{C}$	36,8 [36,6-37,5]	37,3 [36,8-37,8]
Лейкоцитарная формула		
Лейкоциты, $10^9 / \text{л}^*$	10,2 [6,3-16,2]	11,1 [7,7-18,4]
Палочкоядерные нейтрофилы, %*	8 [2-20]	7 [3-16,5]
Сегментоядерные нейтрофилы, %*	71 [61-77]	80 [68,25-84,5]
Лимфоциты, %*	10 [4-18]	21 [9-28]
Моноциты, %*	11 [2-10]	3,5 [1-6]
Биохимический анализ крови		
Глюкоза, ммоль/л*	7 [4,9-8,1]	5 [3,6-6,5]
Мочевина, ммоль/л	7,7 [6,3-11,5]	8,0 [5,2-13,5]
Креатинин, мкмоль/л*	0,105 [0,078-0,137]	0,086 [0,067-0,115]
АЛТ, Е/л	30 [19-58]	36 [21-62]
АСТ, Е/л	48 [32-59]	49 [34-69]
Общий белок, г/л*	61 [52-67]	56 [50-68]
С-реактивный белок, мг/л*	77,3 [42,1-128,5]	60 [57,12-62,7]
Коагулограмма		
АЧТВ, с	33 [29-35]	33 [28-36]
Д-димеры, нг/мл	1061,5 [552,3-1605,5]	1103 [489-1403]
Фибриноген, г/л*	5,9 [5,1-8,0]	6,5 [4,2-9,0]
Анализ газов крови и ее кислотно-щелочного состояния		
Степень насыщения гемоглобина крови кислородом при FiO_2 21%, %	85 [79-90]	93 [86-96]
% ИВЛ	23,3%	24,2%
FiO_2 , %*	45 [30-50]	21 [21-30]
PaO_2 , мм.рт.ст.*	76,9 [64,4-94,6]	77 [62-97,8]
Респираторный индекс*	219,8 [103,6-236]	325 [225-340]
Лактат, мэкв/л *	2,4 [1,5-3,2]	2,3 [1,4-3,3]
Интерлейкины		
Интерлейкин-6, пг/мл	17,8 [6,2-89,9]	-

чимо не отличалось от нормы, но в то же время в лейкоцитарной формуле отмечена лимфопения. Среди показателей биохимического исследования для пациентов с пневмонией при COVID-19 инфекции была характерна гипергликемия, а также статистически значимо более высокий показатель С-реактивного белка и креатинина. В коагулограмме фибриноген был выше нормы в обеих группах, причем более высокий – при бактериальной пневмонии. Лимфопения и гипергликемия были наиболее распространенной лабораторной находкой при COVID-19 и обнаружены у 25 (83,3%) госпитализированных пациентов. Доля пациентов, требующих ИВЛ, была невысокой и не различалась между группами пациентов. Однако ОРДС осложнил течение пневмонии при COVID-19 инфекции в более половины случаев (20 пациентов (66,7%)), причем отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом газе было статистически значимо ниже при пневмонии вирусной этиологии и составило 219,8 [103,6-235], что говорит о более тяжелом течении заболевания.

Интерлейкин-6 как маркер цитокинового шторма, включающий неконтролируемое высвобождение цитокинов, был выше в 2,5 раза нормы при пневмонии, вызванной коронавирусом ($p < 0,05$). 20 (66,7%) включенных в исследование пациентов с пневмонией при COVID-19 умерли. При этом повышенный лактат, интерлейкин и лимфопения статистически значимо коррелировали с летальным исходом ($r = 0,69$, $r = 0,57$, $r = 0,5$, $p < 0,05$). У 9 пациентов (30%) получены положительные результаты микробиологического исследования мокроты, причем наиболее часто определяли клебсиеллу – 6 случаев (20%).

Наиболее распространенными схемами антибактериальной терапии были меропенем и левофлоксацин, а также цефепим и левофлоксацин, составившие по 10 случаев (33,3%). На амбулаторном этапе все пациенты получали курс азитромицина. Гормональную терапию в виде метпрезона назначали наиболее тяжелым пациентам на ИВЛ – 6 человек (20%). В состав интенсивной терапии также были включен гидроксихлорохин (26 человек (86,7%)), ритонавир/лопинавир получали 4 (13,3%) пациента. Следует также отметить, что в большинстве случаев прон-позиция позволила улучшить показатели оксигенации крови в среднем в 1,6 раза и уменьшить фракционную концентрацию кислорода во вдыхаемой газовой смеси с 45 [30-50]% до 40 [30-45]%, $p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$. При

поступлении парциальное давление кислорода в артериальной крови составило 76,9 [64,4-94,6] мм. рт. ст., в то время как после прон-позиции продолжительностью не менее 8 часов – 83,04 [71,1-96,4] мм. рт. ст. ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$). На 5-е сутки у пациентов статистически значимо нормализовалась температура, улучшились показатели лейкоцитарной формулы, С-реактивного белка, а также оксигенации крови и КТ-картина легких ($p < 0,05$), что соответствовало результатам лечения пациентов с пневмонией при COVID-19 гидроксихлорохином зарубежных коллег [19]. 2 включенных в исследование пациента на ИВЛ получали тоцизилумаб, 1 – плазму к анти-COVID. Следует отметить, что при назначении тоцилизумаба пациенты нормализовали температуру в первые сутки после назначения препарата, а также уменьшили потребность в дополнительном кислороде, что соответствует полученным рядом авторов данным [20].

Заключение

Лимфопения и гипергликемия являются наиболее распространенной лабораторной находкой у пациентов с пневмонией тяжелого течения COVID-19. Сохраняющиеся лимфопения, повышенные уровни креатинина, С-реактивного белка, интерлейкина-6 в сыворотке, гипопротениемия, повышенный лактат, снижение респираторного индекса были характерны для более тяжелого течения заболевания. Высокий уровень лактата, интерлейкина-6 и лимфопения коррелировали со смертностью.

Комплексная интенсивная терапия, включающая прон-позицию, лечение гидроксихлорохином, а также гормональную терапию, позволила улучшить результаты лечения пациентов с пневмонией при COVID-19. В нашем исследовании не представляется возможным судить об эффективности ритонавир/лопинавира, тоцизилумаба и плазмы к анти-COVID в связи с небольшим числом пациентов, их получавших, что недостаточно для статистически достоверных результатов.

Работа выполнена в рамках темы НИР «Системная воспалительная реакция при тяжелой бактериальной пневмонии: молекулярно-генетические механизмы патогенеза и их прогностическая роль в оценке эффективности антибактериальной терапии», договор с БРФФИ № M19M-028 от 02.05.2019.

The study was conducted within the frames of the research theme «Systemic inflammatory reaction in severe bacterial pneumonia: molecular- genetic mechanisms of the pathogenesis and their prognostic value in the effectiveness evaluation of antibacterial therapy», treaty with BRFFR No. M19M-028 of 02.05.2019.

Литература

1. Чучалин, А. Г. Пневмония: актуальная проблема современной медицины / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 133–142.
2. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis / M. Bekaert [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011 Nov. – Vol. 184, N 10. – P. 1133–1139.
3. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update / W. H. Seto [et al.] // East. Mediterr. Health J. – 2013. – Vol. 19, suppl. 1. – P. S39–S47.
4. Beeching, N. J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) / N. J. Beeching, T. E. Fletcher, R. Fowler // BMJ. – 2020 Apr. – Vol. 369. – m1403.
5. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected [Electronic resource] / World Health Organization. – Mode of access: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_10&download=true. – Date of access: 18.11.2020.
6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 7 (03.06.20) [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=12808>. – Дата доступа: 18.11.2020.
7. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2020 Apr. – Vol. 8, N 4. – P. 420–422.
8. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS / Y. Wan [et al.] // J. Virol. – 2020. – Vol. 94, N 7. – e00127–20.
9. Mason, J. R. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective / R. J. Mason // Eur. Respir. J. – 2020 Apr. – Vol. 55, N 4. – 2000607.
10. Соловей, Н. В. COVID-19 инфекция: современные возможности и перспективы противовирусного лечения / Н. В. Соловей, И. А. Карпов, Ю. Л. Горбич // Рецепт. – 2020. – Т. 23, № 2, спецвып., ч. 2. – С. 163–171.
11. О мерах по оказанию медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией : письмо М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 5 февр. 2020 г., № 3-1-8/2125 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
12. Об утверждении Инструкции по ведению пациентов с подтвержденной COVID-19 инфекцией : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 6 марта 2020 г., № 255 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
13. О некоторых вопросах оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 20 окт. 2020 г., № 1106 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
14. Об изменении приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.04.2020 № 488 : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 8 мая 2020 г., № 518 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
15. Об изменении приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05 июня 2020 г. № 615 и от 15 апреля 2020 № 433 [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 11 нояб. 2020 г., № 1195. – Режим доступа: https://drive.google.com/file/d/1-0njxgMKBRVgsu4Cz3-3q5B_KlrINiEr/view. – Дата доступа: 19.11.2020.
16. Об оказании медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 5 июня 2020 г., № 615 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
17. Об утверждении некоторых клинических протоколов и признании утратившим силу отдельного структурного элемента приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 мая 2005 г. № 274 : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 5 июля 2012 г., № 768 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
18. Клинический протокол «Ранняя диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с тяжелыми пневмониями вирусно-бактериальной этиологии» : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 1 июля 2017 г., № 48 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
19. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a patient from Colombia after receiving chloroquine and clarithromycin / J. Millán-Oñate [et al.] // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2020 Apr. – Vol. 19, N 1. – P. 16.
20. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia / R. Capra [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2020 Jun. – Vol. 76. – P. 31–35.

Поступила 01.07.2020 г.
Принята в печать 11.12.2020 г.

References

1. Chuchalin AG. Pneumonia: an urgent problem of modern medicine. Pul'monologiya. 2015;25(2):133–42. (In Russ.)
2. Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Nov;184(10):1133–9. doi:

- 10.1164/rccm.201105-0867OC
3. Seto WH, Conly JM, Pessoa-Silva CL, Malik M, Eremin S. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update. *East Mediterr Health J.* 2013;19 Suppl 1:S39-47.
4. Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMJ.* 2020 Apr;369:m1403. doi: 10.1136/bmj.m1403
5. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_10&download=true. [Accessed 18th Nov 2020].
6. M-vo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection. Version (03.06.20) [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://nasci.ru/?id=12808>. Data dostupa: 18.11.2020. (In Russ.)
7. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
8. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Lia F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20
9. Mason JR. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020 Apr;55(4):2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020
10. Solovei NV, Karpov IA, Gorbich IuL. COVID-19 infection: current opportunities and prospects for antiviral treatment. *Retsept.* 2020;23(2 Spetsvyp Ch 2):163-71. (In Russ.)
11. On measures to provide medical care to patients with coronavirus infection: pis'mo M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 5 fevr 2020 g, № 3-1-8/2125. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaja pravovaja sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
12. On the approval of the Guidelines for the management of patients with confirmed COVID-19 infection: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 6 marta 2020 g, № 255. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaja pravovaja sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
13. About some issues of medical care for patients with COVID-19 infection: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 20 okt 2020 g, No. 1106. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaja pravovaja sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
14. On changing the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 04.24.2020 No. 488: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 8 maia 2020 g, № 518. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaja pravovaja sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
15. About change of orders of the Ministry of health of the Republic of Belarus of June 05, 2020 No. 615 and of April 15, 2020 No. 433 [Elektronnyi resurs]: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 11 noiab 2020 g, № 1195. Rezhim dostupa: https://drive.google.com/file/d/1-0njxgMKBRVgsu4Cz3-3q5B_KlrINiER/view. Data dostupa: 19.11.2020. (In Russ.)
16. About providing medical care to patients with COVID-19 infection: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 5 iunija 2020 g, № 615. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaja pravovaja sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
17. On the approval of some clinical protocols and the invalidation of a separate structural element of the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of May 19, 2005 No. 274: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 5 iulija 2012 g, № 768. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaja pravovaja sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
18. Clinical protocol «Early diagnosis and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome in patients with severe pneumonia of viral and bacterial etiology»: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 1 iulija 2017 g, № 48. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaja pravovaja sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
19. Millán-Oñate J, Millán W, Mendoza LA, Sánchez CG, Fernandez-Suarez H, Bonilla-Aldana DK, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a patient from Colombia after receiving chloroquine and clarithromycin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020 Apr;19(1):16. doi: 10.1186/s12941-020-00358-y
20. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020 Jun;76:31-35. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009

Submitted 01.07.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Земко В.Ю. – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>;

Никитина Е.В. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4744-6838>;

Дзядзько А.М. – д.м.н., доцент, заведующий отделом анестезиологии и реанимации, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>.

Information about authors:

Ziamko V.Y. – postgraduate of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>;

Nikitsina K.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4744-6838>;

Dzyadzko A.M. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: torinet@tut.by – Земко Виктория Юрьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: torinet@tut.by – Viktoriya Y. Ziamko.