

CRR  
JOURNAL  
OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

ISSN 2181-0974  
DOI 10.26739/2181-0974



Journal of  
**CARDIORESPIRATORY  
RESEARCH**

Special Issue 1.1

**2022**



АССОЦИАЦИЯ  
ТЕРАПЕВТОВ  
УЗБЕКИСТАНА



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН



САМАРКАНДСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

# ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ

## МАТЕРИАЛЫ

международной научно-практической конференции  
(Самарканд, 22 апрель 2022 г.)

Под редакцией  
Ж.А. РИЗАЕВА

# ТОМ I

Самарканд-2022

## ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

Жасур Алимджанович РИЗАЕВ  
доктор медицинских наук, профессор  
(отв. редактор)

Шухрат Худайбердиевич ЗИЯДУЛЛАЕВ  
доктор медицинских наук  
(зам. отв. редактора)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Элеонора Негматовна ТАШКЕНБАЕВА  
Наргиза Нурмаатовна АБДУЛЛАЕВА  
Гуландом Зикриллаевна ШОДИКУЛОВА  
Мухайё Бердикуловна ХОЛЖИГИТОВА  
Заррина Бахтияровна БАБАМУРАДОВНА  
Саодат Хабибовна ЯРМУХАММЕДОВА  
Шоира Акбаровна ХУСИНОВА  
Ирина Рубеновна АГАБАБЯН

**Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины:** Материалы международной научно-практической конференции (г. Самарканд, 22 апрель 2022 г.) / отв. ред. РИЗАЕВ Ж.А. - Самарканд: СамГМУ, 2022. – 736 с.

В сборнике собраны материалы, которые содержат статьи и тезисы докладов, представленных на международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины», проведенной в СамГМУ 22 апрель 2022 г. Значительная часть материалов отражает современные проблемы внутренней медицины, посвященные поиску эффективных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний внутренних органов.

Представленные материалы будут интересны специалистам всех направлений внутренней медицины и широкому кругу читателей, интересующихся вопросами возникновения и профилактики основных заболеваний терапевтического профиля.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

# ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Главный редактор: Э.Н.ТАШКЕНБАЕВА

Учредитель:

Самаркандский государственный  
медицинский институт

[Tadqiqot.uz](http://Tadqiqot.uz)

Ежеквартальный  
научно-практический  
журнал



ISSN: 2181-0974  
DOI: 10.26739/2181-0974



№SI-1.1  
2022

## Главный редактор:

**Ташкенбаева Элеонора Негматовна**

*доктор медицинских наук, проф. заведующая кафедрой внутренних болезней №2 Самаркандского Государственного Медицинского института, председатель Ассоциации терапевтов Самаркандской области. <https://orcid.org/0000-0001-5705-4972>*

## Заместитель главного редактора:

**Хайбулина Зарина Руслановна**

*доктор медицинских наук, руководитель отдела биохимии с группой микробиологии ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова» <https://orcid.org/0000-0002-9942-2910>*

## ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

**Аляви Анис Лютфуллаевич**

*академик АН РУз, доктор медицинских наук, профессор, Председатель Ассоциации Терапевтов Узбекистана, Советник директора Республиканского специализированного научно-практического центра терапии и медицинской реабилитации (Ташкент) <https://orcid.org/0000-0002-0933-4993>*

**Бокерия Лео Антонович**

*академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Президент научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва), <https://orcid.org/0000-0002-6180-2619>*

**Курбанов Равшанбек Давлетович**

*академик АН РУз, доктор медицинских наук, професор, Советник директора Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (Ташкент) <https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>*

**Michał Tendera**

*профессор кафедры кардиологии Верхнесилезского кардиологического центра, Силезский медицинский университет в Катовице, Польша (Польша) <https://orcid.org/0000-0002-0812-6113>*

**Покушалов Евгений Анатольевич**

*доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по науке и развитию сети клиник «Центр новых медицинских технологий» (ЦНМТ), (Новосибирск), <https://orcid.org/0000-0002-2560-5167>*

**Акилов Хабибулла Атауллаевич**

*доктор медицинских наук, профессор, Директор Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент)*

**Цурко Владимир Викторович**

*доктор медицинских наук, профессор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Москва) <https://orcid.org/0000-0001-8040-3704>*

**Абдиева Гулнора Алиевна**

*ассистент кафедры внутренних болезней №2 Самаркандского Медицинского Института <https://orcid.org/0000-0002-6980-6278> (ответственный секретарь)*

**Ризаев Жасур Алимджанович**

*доктор медицинских наук, профессор, Ректор Самаркандского государственного медицинского института <https://orcid.org/0000-0001-5468-9403>*

**Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич**

*доктор медицинских наук, доцент, проректор по научной работе и инновациям Самаркандского Государственного медицинского института <https://orcid.org/0000-0002-9309-3933>*

**Зуфаров Миржамол Мирумарович**

*доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова» <https://orcid.org/0000-0003-4822-3193>*

**Ливерко Ирина Владимировна**

*доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии Республики Узбекистан (Ташкент) <https://orcid.org/0000-0003-0059-9183>*

**Камилова Умида Кабировна**

*д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации (Ташкент) <https://orcid.org/0000-0002-1190-7391>*

**Тураев Феруз Фатхуллаевич**

*доктор медицинских наук, Директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ю.Г. Туракулова*

**Саидов Максуд Арифович**

*к.м.н., директор Самаркандского областного отделения Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (г. Самарканд)*

**Насирова Зарина Акбаровна**


*PhD, ассистент кафедры внутренних болезней №2 Самаркандского Государственного Медицинского Института (ответственный секретарь)*



**Закирьяева Парвина Одиловна**

Ассистент кафедры Внутренней медицины №4,  
Самаркандский Государственный Медицинский Университет  
Самарканд, Узбекистан

## ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ С ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ КОРТИКОСТЕРОИДОВ УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2022-SI-1-1>

### АННОТАЦИЯ

COVID-19 — это заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, первоначально описанное в Ухане, Китай, в декабре 2019 года. Постулируется, что 80% инфицированного населения не испытывают никаких симптомов или легких симптомов, а 20% госпитализируются с 5% нуждаются в интенсивной терапии, при этом уровень смертности в этих случаях составляет 50% [1–3]. Течение болезни разделено на три фазы: первая фаза характеризуется вирусной инфекцией дыхательных путей; вторичная легочная фаза, характеризующаяся легочной инфекцией с не гипоксической стадией (фаза ПА) и переходящей в гипоксическую стадию (фаза ПВ); и третья гипертоспалительная фаза [4]. Клиническое исследование показало, что в зависимости от возраста пациента отдельные фазы COVID-19 могут проявляться более или менее вирулентной: в то время как толерантность к первой вирулентной фазе снижается с возрастом, последняя гипертоспалительная фаза может быть жизненной. Угрожает более молодым пациентам.

Гипертоспалительная фаза имеет самый высокий уровень смертности. Этот гипертоспалительный ответ характеризуется выработкой провоспалительных цитокинов раннего ответа, что может привести к полиорганной недостаточности и смерти [5–7]. Из-за безотлагательности этой пандемии было опробовано множество вмешательств с целью противодействовать этой гипертоспалительной реакции. Некоторые из этих вмешательств включают препараты, блокирующие ИЛ-6 (например, Тозилизумаб, ИЛ-1 (Анакинра) или кортикостероиды в различных дозах. Однако использование последнего оказалось спорным и продолжает оставаться предметом споров.

В этом исследовании мы изучаем, существует ли связь между пульс-терапией кортикостероидами в высоких дозах (ГКС) и снижением риска смерти у пациентов с COVID-19 с высоким уровнем воспаления наряду с другими вмешательствами. Чтобы изучить некоторые диагностические критерии, которые могут быть использованы для определения, какие пациенты могут получить наибольшую пользу от ГКС, мы также анализируем различия в лабораторных маркерах между выжившими на протяжении всего курса COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, пневмония, пульс-терапия, кортикостероиды, гипертоспалительная реакция.

**Zakiryayeva Parvina Odilovna**

Assistant of the Department of Internal Medicine No. 4,  
Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan

## HIGH-DOSE PULSE THERAPY INCREASES SURVIVAL IN COVID-19 PATIENTS

### ANNOTATION

COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus, originally described in Wuhan, China in December 2019. It is postulated that 80% of the infected population experience no symptoms or mild symptoms, and 20% are hospitalized with 5% in need of intensive care, with a mortality rate of 50% in these cases [1–3]. The course of the disease is divided into three phases: the first phase is characterized by



a viral infection of the respiratory tract; secondary pulmonary phase, characterized by pulmonary infection with a non-hypoxic stage (phase IIA) and turning into a hypoxic stage (phase IIB); and the third hyper inflammatory phase [4]. A clinical study has shown that, depending on the age of the patient, the individual phases of COVID-19 can be more or less virulent: while tolerance to the first virulent phase decreases with age, the last hyper inflammatory phase can be vital. Threatens younger patients. In this study, we are investigating whether there is an association between high-dose pulsed corticosteroids (GCs) and reduced risk of death in COVID-19 patients with high levels of inflammation along with other interventions. To explore some of the diagnostic criteria that can be used to determine which patients may benefit the most from corticosteroids, we also analyze differences in laboratory markers between survivors throughout the course of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, pneumonia, pulse therapy, corticosteroids, hyper inflammatory reaction.

**Zakiryaeva Parvina Odilovna**

4-son ichki kasalliklar kafedrası assistenti,  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti  
Samarqand, O'zbekiston

## YUQORI DOZA KORTIKOSTEROID BILAN PULS TERAPIYA COVID-19 BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA YASHAB QOLISH DARAJASINI OSHIRADI

### ANNOTATSIYA

COVID-19 SARS-CoV-2 virusi keltirib chiqaradigan kasallik bo'lib, dastlab 2019-yil dekabr oyida Xitoyning Uxan shahrida aniqlangan. Taxminlarga ko'ra, zararlangan aholining 80% hech qanday simptomsiz yoki yengil bezovtalik bilan 522olidi522, va 20% kasalxonaga yotqiziladi va 5% 522olidi522ve terapiyaga muhtoj, bu hollarda o'lim darajasi 50% ni tashkil qiladi [1-3]. Kasallik kechishi bo'yicha 3 ta fazaga bo'lingan: birinchi faza nafas yo'llari virusli infeksiyasi bilan xarakterlanadi; ikkinchi faza ikkiga bo'linadi: Faza IIA- gipoksik bo'lmagan o'pka infeksiyasi bilan tavsiflangan ikkilamchi o'pka bosqichi va gipoksik bosqichga o'tuvchi Faza IIB; Faza III- giperyallig'lanish bosqichi [4]. Klinik tadqiqot shuni ko'rsatdiki, bemorning yoshiga qarab, COVID-19 ning alohida fazalari ko'proq yoki kamroq virulent bo'lishi mumkin: birinchi virulent fazaga bardoshlilik yoshga qarab kamayib borsa, oxirgi giperyallig'lanish bosqichi hayot uchun xavfli bo'lishi mumkin yosh bemorlarga tahdid 522olidi. Giperyallig'lanish fazada o'lim darajasi eng yuqori.

Ushbu tadqiqotda biz yuqori dozali kortikosteroidlar (GKS) va boshqa aralashuvlar bilan birga yallig'lanish darajasi yuqori bo'lgan COVID-19 bemorlarida o'lim xavfini kamaytirish o'rtasida bog'liqlik bor-yo'qligini tekshirmoqdamiz. Qaysi bemorlar kortikosteroidlardan ko'proq foyda olishini aniqlash uchun ishlatilishi mumkin bo'lgan ba'zi diagnostika mezonlarini o'rganish uchun biz COVID-19 davomida omon qolganlar o'rtasidagi laboratoriya belgilaridagi farqlarni ham tahlil qilamiz.

**Kalit so'zlar:** COVID-19, pnevmoniya, puls terapiyasi, kortikosteroidlar, giperyallig'lanish.

Актуальность: COVID\_19 Пневмония по-прежнему остается одной из ведущих патологий в группе болезней органов дыхания, которое является самым опасным вирусом для человечества. Показатель заболеваемости COVID 19 в большинстве стран составляет 70-82, варьируя в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности и социально-экономических условий обследуемых популяций [2]. Согласно последним данным ВОЗ, опубликованным в 2020 года, смертельные случаи от болезней легких в Узбекистане достигли 25.132 или 64,26% от общей смертности. Скорректированная на возраст смертность составляет 26,42 на 100 000 населения, и по этим показателям Узбекистан входит среди десятков в мире. Наличие лечение и осложнение является одним из неблагоприятных факторов, влияющих на течение и прогноз ковидной пневмонии. С учётом частой смертельным исходом важным является своевременное выявление и адекватная коррекция декомпенсации сопутствующей патологии (сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, декомпенсация сахарного диабета), поскольку летальность у данной категории пациентов нередко обусловлена именно декомпенсацией состояний.



Цель и задача: изучена ли связь между увеличением выживаемости у пациентов с COVID-19 с риском гипервоспалительного ответа на пульс-терапии высокими дозами кортикостероидов (ГКС) с метилпреднизолоном или дексаметазоном.

Предоставить некоторые начальные диагностические критерии с использованием лабораторных маркеров для стратификации этих больных.

Материалы и методы: это проспективное исследование, соответствовало 106 критериям включения. 22 пациента (20,75%) получали ГКС с использованием не менее 1,5 мг на кг массы тела каждые 24 часа метилпреднизолона или эквивалента дексаметазона. Многофакторная регрессия Кокса была проведена (контроль сопутствующих заболеваний и других методов лечения), чтобы определить, связана ли ГКС (среди других вмешательств) со снижением смертности. Мы также провели 30-дневный курс анализа лабораторных маркеров между выжившими, чтобы определить потенциальные маркеры для стратификации пациентов.

#### Методы

Мы набрали всех пациентов, которые поступили в Самаркандской городской больницы в отделении пульмонологии и аллергологии. С подтвержденным или подозреваемым COVID-19 с 10 декабря 2020 года по 20 мая 2020 года и которым было больше 18 лет. 106 соответствовали критериям включения в определение SARS-CoV-2 с помощью ПЦР или серологии (n=90,90, 2%) или с высоким клиническим подозрением (n = 15,38, 9%), определяемым как наличие двустороннего легочного инфильтрата или лимфопении с совпадающими клиническими проявлениями. Все пациенты были Узбекского происхождения. Согласно правилам местного этического комитета, устное согласие было получено от пациентов, присоединившихся к исследованию, и записано в медицинской карте каждого пациента.

Таблица 1

	Общий (n =106)	Выжившие (n = 271)	невыжившие (n = 47)	Значение P
	64.9(14.1)	63.3(13.6)	73.9(13.7)	<0.001
Пол				
Женщина	132(41.5%)	112(41.3%)		20 (42.6%)
Мужчина	186 (58.5%)	159 (58.7%)		27 (57.4%)
Значение P Дней с заболеванием до госпитализации	7.79 (5.48)	8 (5.53)	6.55 (5.04)	0.078
qSOFA	0.433 (0.83)	0.331 (0.78)	1.08(0.859)	<0.001
Результаты чesнт-ра ^^^				1
Поражены оба легких	217(68.2%)	183 (67.5%)	34 (72.3%)	0.612
Поражено одно легкое	59(18.6%)	49 (18.1%)	10 (21.3%)	0.684
Никто	42(13.2%)	39(14.4%)	3 (6.38%)	0.165
Клиническая презентация NIH				
Незначительный	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
Умеренный	19 (6%)	19 (6%)	0(0%)	
Тяжелая & Критическая	299 (94%)	252 (92,9%)	47 (100%)	
Высокая температура	241 (76%)	210 (77.5%)	31 (67.4%)	0.14
Диспноэ	164 (51.6%)	136 (50.2%)	28 (59.6%)	0.27
Кашель	66,66(63,3%)	59(65,6%)	7,66(50%)	0,016





Астения	52,6 (49.8%)	43,3(48.1%)	9,33 (59.6%)	0.052
Аносмия	18 (5.66%)	17 (6.27%)	1 (2.13%)	0.49
Агевзия	22 (6.92%)	20 (7.38%)	2 (4.26%)	0.754
Ожирение	48(15.2%)	40 (14.9%)	8 (17%)	0.664
Курение				
Бывший курильщик	20 (6.29%)	17 (6.27%)	3 (6.38%)	1
Да	39(12.3%)	30(11.1%)	9(19.1%)	0.146
ХОБЛ	24 (7.55%)	17 (6.27%)	7 (14.9%)	0.065
Астма	26 (8.18%)	23 (8.49%)	3 (6.38%)	0.779
Гипертензия	164(51.6%)	141 (52%)	23 (48.9%)	0.753
Хроническое заболевание сердца	28(8.81%)	22 (8.12%)	6 (12.8%)	0.275
Фибриляция предсердий	36(11.3%)	28 (10.3%)	8 (17%)	0.21
Иммуносупрессор	13 (3.77%)	8 (2.95%)	4 (8.51%)	0.084
Опухоль	35(11%)	26 (9.59%)	9(19.1%)	0.073
Ингибитор АПФ	131 (41.2%)	115(42.4%)	16 (34%)	0.336
Кортикостероиды перед госпитализацией	19 (5.97%)	14 (5.17%)	5 (10.6%)	0.175
Диабет	75 (23.6%)	61 (22.5%)	14 (29.8%)	0.27
Уровень витамина Д	17.6(33.7)	18.1 (35.3)	12.5(10.9)	0.173

Мы провели проспективное обсервационное исследование, в котором клинические данные были собраны у всех пациентов, соответствующих критериям включения, и ретроспективно сравнивали. По прибытии в больницу мы зарегистрировали следующее: возраст, пол, дату появления симптомов COVID-19 и наличие одышки, кашля, лихорадки, астении и уровень сатурации кислорода на аппарате пульсоксиметр. Также регистрировались следующие сопутствующие заболевания из истории болезни: артериальная гипертензия, курение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), астма, хроническая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий, сахарный диабет и принимал ли пациент какие-либо пероральные или ингаляционные кортикостероиды. До госпитализации (независимо от продолжительности) принимали ли против опухолевую или иммунодепрессивную терапию (т. Е. пациенты, которые принимали иммунодепрессанты, имели вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или имели подавленный иммунитет из-за длительной терапии пероральными или ингаляционными кортикостероидами). Кроме того, мы регистрировали, принимали ли пациенты ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) / блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). У каждого из этих пациентов были проведены ПЦР на SARS-CoV-2 и/или серологические анализы (IgM и IgG) тесты.

Мы собрали результаты всех лабораторных тестов, проведенных от начала госпитализации до конечной точки смерти или выписки из больницы. Всем пациентам, находившимся в отделении реаниматологии каждые 24 часа проводились лабораторные анализы. Пациенты вне отделения интенсивной терапии проходили лабораторные анализы каждые 48 часов, если не проявляли ухудшения симптомов (в этих случаях их проверяли каждые 24 часа). В этих лабораторных тестах были измерены уровни 40 маркеров, включая гемограмму, скорость клубочковой фильтрации, креатининкиназу, триглицериды, лактатдегидрогеназу, интерлейкин 6 (ИЛ-6), ферритин, серологию на ВИЧ, иммуноглобулины и витамин D, международное нормализованное соотношение. (INR), протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время (см. Полный список в таблице 4). По



прибытии в больницу мы также сделали рентген грудной клетки и провели быструю оценку органной недостаточности, связанной с сепсисом [9].

Во время их пребывания в больнице мы оценили потребность в кислородной добавке и максимальный требуемый поток кислорода (мы считали высокие потребности в кислороде, объемы кислорода превышали 10 л в мин); искусственная вентиляция легких (инвазивная или неинвазивная); и потребность в интенсивной терапии. Мы также зарегистрировали все лекарства, принимаемые во время их пребывания в больнице: гидроксихлорохин, гроприносин, иммуноглобулиновую терапию, тозилумаб, анакинра, азитромицин, добавки витамина D, антикоагулянтную и кортикостероидную терапию. Для антикоагулянтной терапии мы использовали либо низкомолекулярный гепарин (НМГ), либо пероральные антикоагулянты прямого действия в трех различных дозировках: профилактическая 3500–4000 МЕ в день; промежуточный 5,000–6,000 МЕ в день; или полный 115–150 МЕ на кг в день (во всех случаях это лекарство применялось на протяжении всего пребывания в больнице).

Таблица 2

**Коэффициент опасности**

Возраст	P=0.010	1.050(1.012-1.09)
Половой жизнь	P=0.065	0.429(0.174-1.05)
Гипертензия	P=0.291	0.561(0.191-1,64)
ХОБЛ	P=0.347	1.733(0.553-5,44)
Астма	P=0.258	2.235(0.554-9,02)
Хроническое заболевание сердца	P=0.927	1.060(0.312-3,59)
Фибрилляция предсердий	P=0.387	1,674(0.521-5,38)
Ожирение	P=0.714	1.238(0.393-3,90)
Опухоль	P=0.085	2,447(0,881-6,79)
Ингибиторы АПФ	P=0.299	0.581(0.209-1.62)
Пре-кортикостероиды	P=0.489	0.456(0.049-4.22)
Иммуносупрессоры	P=0.588	1.738(0.235-12.89)
Необходимый высокий объем кислорода	P=<0.001	28,853(10.483-79.41)
Диабет	P=0.661	1,219-(0.502-2,96)
qSOFA	P=1,1	1,000(0,702-1,42)
Гидроксохлорохин	P=0.043	0,248(0,063-0,96)
Азитромицин	P=0.980	1,012(0,373-2,74)
Гроприносин	P=0.43	1,507(0,544-4,17)
Интерферон	P=0.988	0,991(0,295-3,34)
Кортикостероид низкой дозой	P=0.232	0,538(0,194-1,49)
Кортикостероид высокой дозой	P=<0.002	0,086(0,021-0,36)
Витамин Д	P=0.123	0,164(0,016-1,64)

В рамках терапии кортикостероидами мы различали пульс-терапию высокими дозами кортикостероидов и терапию низкими дозами кортикостероидов. Пульс-терапия высокими дозами кортикостероидов была определена как суточная доза метил преднизолона или эквивалента дексаметазона не менее 1,5 мг/кг/24 часа. Стандартная длительность пульс терапии высокими дозами кортикостероидов составляла 3 дня. У некоторых пациентов, у которых не наступило улучшение через 3 дня, курс лечения был продлен до 5 дней. У двух пациентов курс лечения был сокращен до 2 дней из-за наблюдаемого значительного выздоровления. Импульсы кортикостероидов в высоких дозах давались пациентам в соответствии с критериями, ранее



предложенными на основе эмпирических наблюдений и руководящими принципами, используемыми для синдрома активации макрофагов [10]: либо ИЛ-6 в концентрации не менее 40 пг/мл, либо два из них: ферритин, триглицериды. И D-димер по меньшей мере 300 мг/мл, 300 мг/л и 1000 мг/мл соответственно. ГКС вводили сразу после определения уровней этих маркеров, независимо от того, находился ли пациент в отделении интенсивной терапии или в отделении пульмонологии. Не все пациенты, которые соответствовали этим критериям, получали импульсные высокие дозы кортикостероидов: из 53х пациентов 16 получали импульсные высокие дозы кортикостероидов. Также было 6 пациентов, которые получали импульсные высокие дозы кортикостероидов из-за их критического клинического статуса, даже если они не соответствовали этим критериям высокого воспаления. Эти 6 пациентов получали пульс-терапию высокими дозами кортикостероидов, потому что у них развилась тяжелая дыхательная недостаточность, и они не отвечали на стандартную клиническую лечение COVID-19 в то время, включая фармакологические (гидроксихлорохин, азитромицин и лопинавир-ритонавир) и физические вмешательства (например, изменения осанки). Терапия низкими дозами кортикостероидов определяется как менее 1,5 мг/кг/24 часа метилпреднизолона или эквивалента дексаметазона и назначается пациентам, у которых был бронхоспазм, в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями.

Чтобы проверить связь между исходом и демографическими и клиническими переменными при поступлении, были выполнены тесты Стьюдента или тесты Фишера для числовых и категориальных переменных соответственно (таблица 1).

Для оценки эффекта лечения для всей когорты была подобрана многомерная модель регрессии Кокса с использованием следующих ковариат: возраст, пол, гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, хроническое заболевание сердца, фибрилляция предсердий, ожирение, опухоль, ингибиторы АПФ/БРА, принимал ли пациент кортикостероиды во время госпитализации, был ли у пациента подавленный иммунитет, давали ли пациенту большие объемы кислорода ( $> 10$  л), диабет, qSOFA, гидроксихлорохин, азитромицин, лопинавир/ритонавир, интерферон, низкие дозы кортикостероидов, ГКС, добавка витамина D и антикоагулянтная терапия (в промежуточной, полной или профилактической дозе). Используя эту многомерную модель Кокса, были вычислены отношения рисков (HR) и 95% доверительные интервалы (CI).

Различия в лабораторных маркерах у выживших в течение первого месяца болезни были рассчитаны путем подбора временного тренда с использованием регрессионного сплайна. Затем был проведен умеренный F-тест на параметр взаимодействия время: выживаемость/невыживание для оценки значимости между двумя группами. Значения P были скорректированы для множественного тестирования и коэффициента ложного обнаружения, КЛЮ был вычислен с использованием метода Бенджамини и Хохберга (функция R `p.adjust`). Уровень значимости, учтенный во всех анализах, составлял 0,05. Все статистические анализы проводились с использованием R (версия 3.6.0).

Полученные результаты

Характеристики когорты

Мы набрали всех пациентов, которые поступили в Самаркандской городской больницы в отделении пульмонологии и алергологии. С подтвержденным или подозреваемым COVID-19 с 10 декабря 2020 года по 20 мая 2020 года и которым было больше 18 лет как указано в методах. Согласно рекомендациям ЖИН [16], из 106 пациентов, включенных в наше исследование, 7 пациентов были умеренными (6,3%). Остальные пациенты были тяжелыми или критическими ( $n = 94,64,4\%$ ). К сожалению, мы не можем провести различие между тяжелыми и критическими пациентами, поскольку у нас нет данных о респираторной или поли органной недостаточности, и не все критические пациенты были госпитализированы в реанимацию из-за переполненности в разгар пандемии. Пациенты попадали в больницу в среднем через 7,79 дня после первых симптомов COVID-19. Средний возраст составлял 54,9 (стандартное отклонение 13,1) в диапазоне от 19 до 86 лет. 62 мужчин (58,5%) и 44 женщины (41,5%). Все пациенты были узбекского происхождения. Гипертония и сахарный диабет присутствовали у 51,6% и 23,6% пациентов соответственно. Другие сопутствующие состояния были нечастыми (менее 10%) и не показали каких-либо статистически значимых различий между выжившими и не выжившими (таблица 1). Как сообщалось ранее [12,



13], уровни витамина D значительно различались между выжившими и не выжившими ( $p = 0,025$ ). Ни один из методов лечения до госпитализации (т. Е. Кортикостероидов и ингибиторов АПФ / БРА) не показал статистически значимых различий между выжившими и не выжившими.

Конечная точка исследования

Мы стремились изучить, какие факторы и вмешательства были связаны с увеличением выживаемости, с помощью многомерного регрессионного анализа Кокса. Из 106 пациентов, включенных в исследование, 16 умерли (14,15%). В таблице 2 представлен полный список терапевтических вмешательств и потребности пациентов в кислороде.

Таблица 3

	Общий (n = 106)	Выздоровевшие (n = 271)	Не выздоровевшие (n = 47)	P value
Питание для кислородной добавки	259(81.4%)	215 (79.3%)	44 (93.6%)	0.024
Требуется высокий объем кислорода	74 (23.9%)	38 (14.4%)	44 (93.6%)	<0.001
VI Механическая вспомогательная вентиляция (не инвазивная)				
CPAP	3 (0.943%)	2 (0.743%)	1 (2.22%)	0.372
Кислород с высоким потоком	27 (8.49%)	18 (6.69%)	9 (20%)	0.007
Поступил в интенсивную терапию	25 (7.91%)	12 (4.44%)	13 (28.3%)	<0.001
Гидроксихлорохин	297 (93.4%)	257 (94.8%)	40(85.1%)	0.022
Азитромицин	281 (88.6%)	244 (90.4%)	37 (78.7%)	0.042
Гроприносин	209 (65.7%)	180 (66.4%)	29 (61.7%)	0.618
Интерферон	37(11.7%)	27(10%)	10(21.3%)	0.045
Высокие дозы кортикостероидов РТ	64(20.1%)	60 (22.1%)	4(8.51%)	0.031
Низкие дозы кортикостероидов	68(21.4%)	57 (21%)	11 (23.4%)	0.702
Иммуноглобулины	3 (0.943%)	3(1.11%)	0(0%)	1
Добавки витамина D	37(11.6%)	36 (13.3%)	1 (2.13%)	0.025
Антикоагулянты: профилактическая доза.	233(73.3%)	200 (74.6%)	33 (70.2%)	0.589
Антикоагулянты: промежуточная доза	24 (7.55%)	22 (8.18%)	2 (4.26%)	0.551

ХОБЛ, постоянное положительное давление в дыхательных путях. Высокие дозы кортикостероидов ПВ, пульс-терапия высокими дозами кортикостероидов. DOAC, пероральные антикоагулянты прямого действия. НМГ, низкомолекулярный гепарин. Числовые переменные представлены как среднее значение (стандартное отклонение). Категориальные переменные представлены в виде общего числа с процентами. Значения P были рассчитаны с помощью t-критерия Стьюдента (числовые переменные) или точного критерия Фишера (категориальные переменные).

Многофакторная регрессия Кокса, контролирующая клинические коварианты, а также все виды лечения, которые получали пациенты, выявила статистически значимое повышение риска смерти с возрастом (ОР 1,05 [95% ДН 1,01–1,09]; P = 0,009) и высокие объемы потребности в кислороде (> 10 л, HR 28,85 [95% ДН 10,48–79,41]; P <0,001). Профилактическая антикоагуляция показала менее статистически значимый вредный эффект (ОР 2,99 [95% ДИ 1,05–8,50], P = 0,04). Никакие другие вмешательства не показали статистически значимого увеличения уровня смертности. Пульс-терапия высокими дозами кортикостероидов показала статистически значимое снижение смертности (ОР = 0,087 [95% ДИ 0,021–0,36]; P <0,001). Гидроксихлорохин был единственным другим вмешательством, которое продемонстрировало некоторые статистические доказательства снижения смертности, хотя и только на уровне P <0,05 (ОР = 0,249 [95% ДН 0,064–0,96]; P = 0,043).

Анализ динамики лабораторных маркеров всех 40 анализов.

Мы провели анализ динамики сорок различных лабораторных маркеров в течение первого месяца с начала заболевания, различая выживших и не выживших COVID-19, n = 106 (Методы и таблица 4).

**Таблица 4**

Все сорок лабораторный анализы протестировали. Включены P-значение и Коэффициент Ложного Обращения (КЛО) 30-дневного временного анализа между выжившими и не выжившими. Маркеры со статистически значимыми изменениями выделены зеленым цветом

Лабораторные маркеры	Значение P	Коэффициент Ложного Обращения (КЛО)	Единица измерения	Нормальные значения
Мочевина	1.27E-63	5.86E-62	mg/dL	[ 10 – 50 ]
Лактат дегидрогеназа	9.45E-52	2.17E-50	U/L	[ 0 – 250 ]
C-реактив белок	1.19E-49	1.82E-48	mg/L	[ 0.0 – 5.0 ]
Гемоглобин	3.00E-36	3.44E-35	g/dL	[ 13.0 – 18.0 ]
Абсолютное количество нейтрофилов	6.73E-30	6.20E-29	x 10 <sup>3</sup> /μL	[ 2.00 – 7.50 ]
Тромбоциты	8.18E-30	6.27E-29	x 10 <sup>3</sup> /μL	[ 130 – 450 ]
Скорость клубочковой фильтрации	6.86E-24	4.51E-23	mL/min	
Гамма глутамин трансфераза	1.53E-23	8.79E-23	U/L	[ 8 – 61 ]
Фибриноген	3.51E-21	1.79E-20	mg/dL	[ 150 – 400 ]
D-димер	4.92E-18	2.26E-17	ng/mL	[ 0 – 500 ]
Интерлейкин 6	1.03E-17	4.30E-17	pg/mL	[ 0.00 – 7.00 ]
Процент эозинофилов	1.95E-15	7.46E-15	%	[ 0.00 – 6.00 ]
Средний корпускулярный объем	5.38E-13	1.90E-12	fL	[ 82.0 – 95.0 ]
Глюкоза	1.17E-11	3.83E-11	mg/dL	[ 74 – 106 ]
Всего базофилов	2.76E-10	8.48E-10	x 10 <sup>3</sup> /μL	[ 0.00 – 0.10 ]



Аланин трансаминаза	3.16E-10	9.09E-10	U/L	[ 0 – 41 ]
Общее содержание протеина	9.25E-05	2.24E-04	g/dL	[ 6.4 – 8.3 ]
Частичное тромбопластиновое время	2.08E-04	4.78E-04	Seg	[ 25.0 – 37.0 ]
Триглицериды	2.69E-04	5.90E-04	mg/dL	[ 30 – 150 ]
Аспартат трансаминаза	5.49E-04	1.15E-03	U/L	[ 0 – 40 ]
Средний корпускулярный гемоглобин	7.19E-04	1.44E-03	pg	[ 27.0 – 32.0 ]
Концентрация среднего корпускулярного гемоглобина	8.94E-04	1.71E-03	g/dL	[ 32.0 – 36.0 ]
Тропонин Т высокая чувствительность	1.34E-03	2.47E-03	ng/L	[ 0.0 – 14.0 ]
Всего моноциты	1.52E-03	2.68E-03	x 10 <sup>3</sup> /μL	[ 0.00 – 1.00 ]
Красные кровяные клетки	6.75E-03	1.15E-02	x 10 <sup>6</sup> /μL	[ 4.00 – 5.50 ]
Протромбиновое время	1.20E-02	1.97E-02	Seg	[ 11.0 – 14.0 ]
Фибриноген	2.46E-02	3.88E-02	mg/dL	[ 150 – 400 ]
Общее количество лимфоцитов	2.53E-02	3.88E-02	x 10 <sup>3</sup> /μL	[ 1.00 – 4.00 ]
Общий билирубин	7.69E-02	1.11E-01	mg/dL	[ 0.1 – 1 ]
Креатинкиназа	1.18E-01	1.51E-01	U/L	[ 39 – 308 ]
Лейкоцит	1.17E-01	1.51E-01	x 10 <sup>3</sup> /μL	[ 3.70 – 9.70 ]
Процент лейкоцитов	1.18E-01	1.51E-01	%	[ 20.00 – 45.00 ]
Процент моноцитов	1.14E-01	1.51E-01	%	[ 2.00 – 10.00 ]
Протромбиновая время (процентах)	2.07E-01	2.57E-01	%	[ 70 – 120 ]
Альбумин	2.96E-01	3.58E-01	g/dL	[ 3.5 – 5.2 ]
Гематокрит	5.20E-01	5.98E-01	%	[ 40.0 – 54.0 ]
Нейтрофил(процентах)	5.14E-01	5.98E-01	%	[ 40.00 – 75.00 ]
Средний объем тромбоцитов	5.93E-01	6.65E-01	fL	[ 7.0 – 11.0 ]
Базофилы (процентах)	7.95E-01	8.31E-01	%	[ 0.00 – 1.00 ]
Креатинин	9.17E-01	9.37E-01	mg/dL	[ 0.70 – 1.20 ]
Эозинофилы	9.92E-01	9.92E-01	x 10 <sup>3</sup> /μL	[ 0.00 – 0.30 ]

Статистически значимые уровни (КЛО <0,05) были обнаружены для тридцати маркеров (см. Таблицу В1). Среди них мы выделяем различия во времени в следующих провоспалительных маркерах: IL-6, ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), D-димер и С-реактивный белок (СРБ, рис. 2а). Из-за полезности при принятии клинических решений мы также выделяем общие временные различия в тромбоцитах, общем количестве нейтрофилов, тропонине Т, общем количестве лимфоцитов, прокальцитонине, скорости клубочковой фильтрации (СРБ) и триглицеридах (рис. 2б).

Следуя этому временному анализу провоспалительных маркеров у выживших, мы могли бы предложить начальные специфические для COVID-19 критерии для диагностики развития гипервоспалительной реакции COVID-19 следующим образом: пациенты с IL-6 >= 40 мг / мл и / или



два из следующих: С-реактивный белок  $> = 100$  мг / л, D-димер  $> = 1000$  нг / мл, ферритин  $> = 500$  нг / мл и лактатдегидрогеназа  $> = 300$  Ед / L (рис. 2а, отмечен красной линией).

Обсуждение: В этом исследовании мы показываем, что у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, использование импульсных кортикостероидов может увеличить выживаемость. В нескольких исследованиях сообщалось, что использование кортикостероидов может быть бесполезным при заболеваниях, вызванных другими коронавирусами (такими как SARS-CoV-1 и MERS-CoV) [8]. Напротив, даже без опубликованных научных данных [16], другие авторы [15-18] рекомендовали их использование для остановки гиперовоспалительной реакции после наблюдаемой гиперовоспалительной фазы и ее сходства с воспалительными фазами, наблюдаемыми при других заболеваниях, таких как гемофагоцитарный синдром или синдром активации макрофагов [19]. В этом исследовании мы определяем импульсные высокие дозы кортикостероидов как дозы не менее 125 мг метилпреднизолона или эквивалента дексаметазона действует на болезнь. Предыдущие исследования пациентов с COVID-19 не обнаружили клинических различий между дозами метилпреднизолона выше 125 мг [10, 20, 21]. Мы также проверили низкие дозы кортикостероидов и не обнаружили статистически значимой разницы в результатах. Однако их применяли не более пяти дней, поэтому нельзя исключать, что они могут быть эффективными при более длительном курсе лечения.

Чтобы определить, у каких пациентов может развиваться гиперовоспалительный ответ, и, следовательно, решить, каким пациентам следует назначать ГКС, мы в основном следовали критериям, ранее предложенным на основе эмпирических наблюдений, и руководящим принципам, используемым для синдрома активации макрофагов (IL-6  $> = 40$  пг) / мл и / или два из следующих: D-димер  $> = 1000$  нг / мл, ферритин  $> = 300$  нг / мл и триглицериды  $> = 300$  мг / дл [10]. Однако, несмотря на сходство между воспалительной реакцией, наблюдаемой при этом заболевании, и COVID-19, наш временной анализ провоспалительных маркеров между выжившими и не выжившими показал некоторые заметные различия, из которых мы могли бы вывести конкретные критерии для диагностики. Развитие гиперовоспалительного ответа COVID-19. Возвращаясь к критериям, предложенным [10], мы бы сохранили те же пороговые значения для IL-6 (IL-6  $> = 40$  пг / мл) и D-димера (D-димер  $> = 1000$  нг / мл). мл) и повысит предел ферритина до 500 нг / мл, поскольку как выжившие, так и не выжившие имели средний уровень ферритина более 300 нг / мл. Мы не наблюдали четких различий, которые могли бы различать выживших и не выживших по уровням триглицеридов, из-за этого мы удалили этот маркер и вместо этого предлагаем включить С-реактивный белок и лактатдегидрогеназу в качестве косвенных маркеров воспаления в дозе  $> = 100$  мг / кг. L и  $> = 300$  Ед / л соответственно.

Пациенты, включенные в это исследование, также принимали другие препараты, включая противовоспалительный препарат тозилумаб (использованный у 5 пациентов с уровнем IL-6 выше 40 пг / мл). Несмотря на то, что мы наблюдали уровень выживаемости 73,1% у пациентов, принимавших тозилумаб, общие результаты не были статистически значимыми (что могло быть связано с небольшим размером выборки). Однако наблюдаемая тенденция к увеличению выживаемости согласуется с данными, опубликованными] и Campins et al [22]. В своем исследовании они обнаружили повышенную выживаемость тозилумаба у пациентов с ранним вмешательством и несколькими дозами.

Роль гидроксихолохина в COVID-19 остается спорной. В нашем исследовании мы обнаружили лишь незначительную связь между использованием гидроксихолохина и увеличением выживаемости. Хотя это исследование не было разработано для оценки роли гидроксихолохина в выживаемости, эта маргинальная ассоциация может соответствовать тому, что сообщалось в предыдущих исследованиях, в которых они обнаружили, что гидроксихлорохин эффективен в ингибировании SARS-CoV-2 in vitro [23]. Напротив, рандомизированные клинические испытания, такие как RECOVERY [24] и исследование, проведенное Cavalcanti et al [25], не обнаружили увеличения выживаемости у пациентов с COVID-19. Однако клиническое исследование, проведенное Кавальканти, рассматривало только пациентов с COVID-19 легкой и / или умеренной степени тяжести, а исследование RECOVERY не изучали пациентов, госпитализированных в тяжелой форме. На сегодняшний день недостаточно доказательств, чтобы предположить, что



гидроксихолохин эффективен для увеличения выживаемости пациентов с COVID-19, и необходимы дополнительные исследования, чтобы проанализировать влияние гидроксихолохина на COVID-19. Что касается других противовирусных методов лечения, хотя некоторые потенциальные положительные эффекты были описаны для азитромицина [26], гроприносин [27] и интерферона [28], мы не обнаружили статистически значимого увеличения выживаемости ни с одним из них, ни с их комбинацией. Из них.

Обширное свертывание крови также наблюдалось при COVID-19 [29–30], что может свидетельствовать о необходимости антитромботической терапии у всех пациентов с высоким уровнем D-димера или указывать на начальную диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию [30]. Тем не менее, это все еще является предметом дискуссий, и недавние исследования также поставили под сомнение необходимость полной дозы антикоагулянта, если нет дополнительных клинических данных, подтверждающих эту необходимость. В нашем исследовании несмотря на то, что мы обнаружили незначительную статистически значимую связь между профилактической антикоагулянтной терапией и смертностью, наши анализы не были предназначены для того, чтобы задавать этот вопрос, а вместо этого рассматривали вмешательства, влияющие на общее воспаление, связанное со смертью. Таким образом, мы не делаем вывод, что профилактическая доза увеличивает риск смерти. Чтобы ответить на этот вопрос, нам пришлось бы специально стратифицировать пациентов на основе уровней D-димера. Дальнейшие исследования должны оценить различные типы антикоагулянтов и их связь с исходами заболевания.

Полученные результаты: ГКС препараты показали статистически значимое снижение смертности (HR = 0,087 [95% CI 0,021–0,36]; P < 0,001). Анализ 30-дневного курса лабораторных тестов на маркеры показал заметные различия в провоспалительных маркерах между выжившими. В качестве диагностических критериев для определения пациентов с риском развития гипервоспалительной реакции COVID-19 мы предлагаем следующие параметры (IL-6 > = 40 мг/мл или два из следующих: С-реактивный белок > = 100 мг/л, D-димер > = 1000 нг/мл, ферритин > = 500 нг/мл и лактатдегидрогеназа > = 300 Ед/л).

Выводы: ГКС может быть эффективным вмешательством для увеличения выживаемости COVID-19 у пациентов с риском развития гипервоспалительного ответа COVID-19, лабораторные маркерные тесты могут использоваться для стратификации этих пациентов, которым следует назначать ГКС. Это исследование не является рандомизированным клиническим исследованием (РКИ). В будущем необходимо провести РКИ, чтобы подтвердить эффективность ГКС для увеличения выживаемости и продление жизни при COVID-19.

Другие исследования показали, что терапия кортикостероидами не влияет на время выведения вируса [27]. К сожалению, в нашем исследовании мы не проводили последующее наблюдение для количественной оценки вирусного клиренса. Было бы интересно оценить, влияет ли ГКС на время очистки от вирусов, и мы надеемся, что будущие исследования могут пролить свет на эту тему.

Это исследование имеет некоторые серьезные ограничения, в том числе то, что все пациенты были из одного центра и одной этнической группы. Более того, даже несмотря на то, что мы провели многомерный анализ, чтобы учесть любые возможные искажающие эффекты, между группами пациентов, возможно, могут существовать различные дисбалансы. Это исследование не является рандомизированным клиническим исследованием, поэтому установить причинно-следственную связь невозможно. Тем не менее, существует многообещающий эффект пульс-терапии высокими дозами кортикостероидов для улучшения тяжелого / критического прогрессирования заболевания COVID-19 и увеличения выживаемости пациентов с риском развития гипервоспалительной реакции. Мы также предлагаем некоторые начальные критерии с использованием провоспалительных маркеров для диагностики этих пациентов. Будущие многоцентровые рандомизированные клинические испытания должны быть проведены для подтверждения эффективности импульсной терапии с применением высоких импульсных кортикостероидов для увеличения выживаемости при COVID-19.





## References/Список литературы/Iqtiboslar

1. Эпидемиологическая бригада экстренного реагирования на коронавирусную пневмонию. Эпидемиологические характеристики вспышки нового коронавирусного заболевания (COVID-19) в 2019 г. - Китай, 2020 г. [J]. Ежедневник Китайского центра контроля заболеваний, 2020, 2 (8): 113–122
2. Хуанг С., Ван И, Ли Х, Рен Л., Чжао Дж., Ху Ю. Клинические особенности пациентов, инфицированных новым коронавирусом 2019 г., в Ухане, Китай. Ланцет. 2020 15 февраля; 395 (10223): 497–506. pmid: 31986264 Epub 2020 24 января.
3. Бхатраджу П.К., Гассемие Б.Дж., Николс М., Ким Р., Джером К.Р., Налла А.К. Covid-19 у тяжелобольных пациентов в регионе Сиэтла - серия случаев. N Engl J Med. 30 марта 2020 г.
4. Сиддики Хасан К., MD, MSCR, Мехра Мандип Р., доктор медицины, магистр медицины, COVID-19 Болезнь в естественных и иммуносупрессивных состояниях: предложение по клинико-терапевтическому стадированию, Журнал трансплантации сердца и легких (2020), pmid: 32362390
5. N.R. Aralov, N. N.Makhmatmuradova, P.O.Zakiryeva, M. I. Kamalova, Distinctive features of non-specific interstitial pneumonia, Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.195-1996. МакГонагл Д., Шариф К., О’Реган А., Бриджвуд С. Использование интерлейкина-6 при синдроме активации макрофагов, связанном с пневмонией COVID-19. Autoimmun Rev.2020: 102537.
6. Хендерсон Л.А., Канна С.В., Шулерт Г.С. и др. В предупреждении о цитокиновой буре: иммунопатология при COVID-19. Arthritis Rheumatol. 2020; 72 (7): 1059–1063. pmid: 32293098
7. Ван Д., Ху Б., Ху Ц., Чжу Ф., Лю Х, Чжан Дж. И др. Клинические характеристики 138 госпитализированных пациентов с пневмонией, инфицированной новым коронавирусом 2019 г., в Ухане, Китай. ДЖАМА. 2020; 323 (11): 1061–9. pmid: 32031570
8. Сингер М., Дойчман С. С., Сеймур К. В., Шанкар-Хари М., Аннан Д., Бауэр М. и др. Третий международный консенсус в определениях сепсиса и септического шока (Сепсис-3). ДЖАМА. 2016; 315 (8): 801–810. pmid: 26903338
9. Callejas Rubio JL, D. Luna del Castillo J, de la Hera Fernández Javier, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N, Eficacia de los pulsos de corticoides en los pacientes con síndrome de liberación de cito, incoci. CoV-2 Med Clin (Barc). 2020 27 мая. В печати. pmid: 32532461
10. НИИ. 9 октября 2020 г. Клиническая презентация людей с инфекцией SARS-CoV-2. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-presentation/> [проверено 07.11.2020]
11. Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Увеличивает ли дефицит витамина D тяжесть COVID-19? [опубликовано в Интернете перед печатью, 5 июня 2020 г.]. Clin Med (Лондон). 2020; Clinmed.2020-0301. pmid: 32503801
12. Мартин Хименес В.М., Инсерра Ф., Таджер С.Д. и др. Легкие как цель инфекции COVID-19: общие молекулярные механизмы защиты витамина D и мелатонина в качестве нового потенциального синергетического лечения [опубликовано в Интернете в преддверии печати, 15 мая 2020 г.]. Life Sci. 2020; 254: 117808 pmid: 32422305
13. Alunno A, Carubbi F, Rodríguez-Carrío J. Storm, тайфун, циклон или ураган у пациентов с COVID-19? Остерегайтесь одного и того же шторма, имеющего другое происхождение. RMD Open 2020; 6: e001295. pmid: 32423970
14. Чен Н., Чжоу М., Дун Х, Цюй Дж., Гун Ф., Хань Ю. Эпидемиологические и клинические характеристики 99 случаев пневмонии, вызванной новым коронавирусом 2019 г., в Ухане, Китай: описательное исследование. Ланцет. 2020 15 февраля; 395 (10223): 507–513. pmid: 32007143 Epub 2020 30 января.



15. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S и др. Факторы риска, связанные с синдромом острого респираторного дистресс-синдрома и смертью пациентов с пневмонией, вызванной коронавирусом 2019, в Ухане, Китай. *Intern Med*. 2020. pmid: 32167524
16. МАМУРОВА, Н. ; НОСИРОВА, Д. .; ЗАКИРЯЕВА, П. Пневмонии с коморбидными течениями. *Общество и инновации*, [S. l.], v. 1, n. 1/s, p. 651–655, 2020. DOI: 10.47689/2181-1415-vol1-iss1/s-pp651-655. Disponível em: <https://inscience.uz/index.php/socinov/article/view/142>. Acesso em: 16 мар. 2022.
17. Фадель Р., Моррисон А.Р., Вахиа А. и др. Ранние короткие курсы кортикостероидов для госпитализированных пациентов с COVID-19 [опубликовано в Интернете перед печатью, 19 мая 2020 г.]. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa601. pmid: 32427279
18. Лерквалекул Б., Вилайюк С. Синдром активации макрофагов: ранняя диагностика является ключевым моментом. *Открытый доступ Rheumatol* 2018; 10: 117–28. pmid: 30214327
19. Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Berceciartua E, Dunder S, Dominguez J, Garcia-Escudero P, et al; Cruces COVID Study Group. Импульсы метил-преднизолона на второй неделе улучшают прогноз у пациентов с тяжелой коронавирусной болезнью Пневмония 2019 г. : наблюдательное сравнительное исследование с использованием данных рутинной медицинской помощи. *PLoS One*. 2020 22 сентября; 15 (9): e0239401. pmid: 32960899
20. Мамурова Н.Н; Носирова Д. Э.; Закиряева П.О. Пневмонии с коморбидными течениями. *Журнал: общество и инновации*. 2020,
21. Campins L, Boixeda R, Perez-Cordon L, Aranega R, Lopera C, Force L. Раннее лечение тоцилизумабом может улучшить выживаемость пациентов с COVID-19. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38 (3): 578. pmid: 32456769
22. Ташкенбаева Э. и др. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА //Журнал кардиореспираторных исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 1. – С. 85-88.
23. Яо Х, Е Ф, Чжан М., Чэн Цуй, Баоин Хуанг, Пейхуа Нью и др. Противовирусная активность *in vitro* и прогноз оптимальной схемы дозирования гидроксихлорохина для лечения тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) [опубликовано в Интернете в преддверии печати, 9 марта 2020 г.]. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa237.
24. Makhmatmuradova N. N. Ibadova O.A. Zikriyaeva P.A. Differential diagnostics of non-specific interstitial pneumonia. *Journal of cardiorespiratory research*. 2020, vol. 2, issue 1, pp. 50-52
25. Кавальканти А.Б., Зампиери Ф.Г., Роза Р.Г. и др. Гидроксихлорохин с азитромицином или без него при COVID-19 легкой и средней степени тяжести. *N Engl J Med*.
26. Готре П., Лагье Дж. К., Парола П., Хоанг В. Т., Меддеб Л., Мэйл М. и др. Гидроксихлорохин и азитромицин для лечения COVID-19: результаты открытого нерандомизированного клинического исследования [опубликовано в Интернете перед печатью, 20 марта 2020 г.]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105949. pmid: 32205204
27. Элламонов С. Н. и др. ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ В КОМОРБИДНОСТИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА //Журнал кардиореспираторных исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 2.
28. Лю Ф., Цзи К., Луо Дж., Ву В., Чжан Дж., Чжун З. и др. Клинические характеристики и применение кортикостероидов различных клинических типов у пациентов с коронавирусной болезнью 2019. *Sci Rep* 10, 13689 (2020). pmid: 32792492
29. Дастан Ф., Наджи С.А., Саффаи А., Марджани М., Монири А., Джамаати Х. и др. Подкожное введение интерферона бета-1а при COVID-19: неконтролируемое проспективное исследование [опубликовано в Интернете перед печатью, 7 июня 2020 г.]. *Int Immunopharmacol*. 2020; 85: 106688. pmid: 32544867
30. Тан Н, Бай Х, Чен Х, Гонг Дж, Ли Д., Сунь З. Лечение антикоагулянтами связано со снижением смертности у пациентов с тяжелой коронавирусной болезнью 2019 года с коагулопатией. *J Thromb Haemost*. 2020; 18 (5): 1094–1099. pmid: 32220112



31. Н. Н.Мамурова,Юлдашева Д.А., Закирьяева П.О, ЗНАЧЕНИЕ ВРЕДНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ФАКТОРА В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХО - ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ «ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЙ И НАУЧНЫЙ
32. ПОТЕНЦИАЛ XXI ВЕКА сборник статей Международной научно - практической конференции (22
33. мая 2017 г., г. Волгоград ). В 4 ч. Ч.4 / - Уфа: МЦИИ ОМЕГА САЙНС, 2017.