

На правах рукописи



Мержоева Замира Магомедовна

**Стратегия и тактика терапии пациентов с прогрессирующей SARS-COV-2-
ассоциированной пневмонией**

3.1.29. Пульмонология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Авдеев Сергей Николаевич

Официальные оппоненты:

Жестков Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», кафедра клинической медицины, заведующий кафедрой

Кароли Нина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, профессор

Макарьянц Наталья Николаевна - доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), отделение пульмонологии, руководитель отделения

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Защита состоится «23» марта 2026 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Мартirosян Нарине Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Новая коронавирусная инфекция, получившая наименование COVID-19, характеризуется тяжелым течением и высоким уровнем летальности (Ruan Q., 2020; Richardson S., 2020). Наиболее частым осложнением COVID-19 является вирусная пневмония, приводящая к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и острой дыхательной недостаточности (ОДН), при которых в большинстве случаев требуется назначение кислородотерапии и респираторной поддержки (Zhu N., 2020; Huang C., 2020; Wu Z., 2020). ОДН является ведущей причиной смерти пациентов с тяжелыми формами COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). По данным исследования Q. Ruan et al., ОДН как основная причина смерти указана у 88% пациентов с COVID-19 (Ruan Q., 2020). В другом исследовании показано, что гипоксемия является основным предиктором неблагоприятного прогноза у госпитализированных пациентов с COVID-19. Так, при показателе насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) $< 90\%$ по пульсоксиметру госпитальная летальность составила 68,6%, в то время как при $SpO_2 > 90\%$ – всего 1,1% (Xie J., 2020).

По данным опубликованных исследований, проведенных в Великобритании и США, при COVID-19 летальность пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) очень велика и составляет 65–88 % (Zhu N., 2020; ICNARC, 2020). Безусловно, раннее начало кислородотерапии и респираторной поддержки у пациентов с COVID-19 должно осуществляться на дореанимационном этапе, при этом снижается необходимость перевода больных в ОРИТ, интубации трахеи и проведения ИВЛ, и, следовательно, улучшается прогноз пациентов (Vitacca M., 2020).

Степень тяжести течения этого заболевания различна: до 80–85% пациентов имеют легкое или бессимптомное течение, в то время как у остальных формы заболевания варьируют от средней до крайне тяжелой (Авдеев С.Н., 2020; Guan W.J., 2020). Механизмы, лежащие в основе этих клинических различий, до конца не ясны, и в медицинских сообществах обсуждаются возможные причины развития тяжелого течения COVID-19.

Пандемия COVID-19 демонстрирует недостаточную эффективность как этиотропной, так и патогенетической фармакотерапии и методик неинвазивной вентиляции легких тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Подтверждением этому служат частые, порой разнонаправленные изменения лечебных тактик, ни одна из которых так и не получила достаточного признания в соответствии с положениями доказательной медицины.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на многочисленность публикаций, анализ литературы показывает, что по проблеме выбора медикаментозной терапии, оптимальных параметров респираторной поддержки у пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией существует ряд неразрешенных вопросов:

– не дана сравнительная оценка эффективности и безопасности назначения дополнительной терапии циклоспорином А, внутривенным N-ацетилцистеином, ингаляционным сурфактантом, нетакимабом у госпитализированных пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией на разных стадиях системного воспаления;

– не определена прогностическая значимость клинико-лабораторных и инструментальных данных в определении прогноза заболевания и своевременного начала лечебных мероприятий медикаментозными и аппаратными методами;

– не проведен сравнительный анализ частоты развития неблагоприятных исходов при применении дополнительной медикаментозной терапии и неинвазивной респираторной поддержки вне отделения реанимации и интенсивной терапии;

– отсутствуют данные о влиянии комбинированной терапии, тактике выбора препаратов в зависимости от индивидуальных демографических, клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов;

Эти вопросы и послужили побудительной причиной настоящего исследования и определили его цель и задачи.

Цель и задачи исследования

Оптимизация диагностики и улучшение результатов лечения у пациентов с признаками системного воспаления и SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией на дореанимационном этапе.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Оценить летальность и выявить предикторы летального исхода пациентов с прогрессирующей SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией при поступлении и на фоне терапии ингибиторами интерлейкина-6 и глюкокортикостероидами.

2. Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности применения тоцилизумаба при развитии системного воспаления и поражения SARS-COV-2-ассоциированной пневмонии в зависимости от времени начала терапии.

3. Оценить клиническую эффективность и безопасность назначения дополнительной терапии циклоспорином А у госпитализированных пациентов с SARS-COV-2-

ассоциированной пневмонией при прогрессировании поражения легких, несмотря на применение комбинации ингибиторов интерлейкина-6 и системных глюкокортикостероидов.

4. Оценить клиническую эффективность и безопасность назначения дополнительной терапии внутривенным N-ацетилцистеином у госпитализированных пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией, несмотря на применение комбинации ингибиторов интерлейкина-6 и системных глюкокортикостероидов.

5. Оценить клиническую эффективность и безопасность назначения дополнительной терапии сурфактантом-BL через небулайзер с вибрирующей пористой мембраной (mesh-небулайзер) на фоне неинвазивной вентиляции легких у пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией и острой дыхательной недостаточностью.

6. Оценить клиническую эффективность и безопасность назначения дополнительной терапии анти-ИЛ-17 (нетакимабом) у госпитализированных пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией.

7. Изучить эффективность и безопасность применения неинвазивной вентиляции легких портативными аппаратами у пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной острой дыхательной недостаточностью вне отделения реанимации и интенсивной терапии.

8. Разработать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, тактики медикаментозной терапии и респираторной поддержки у пациентов с поражением легких, вызванным SARS-CoV-2 на дореанимационном этапе.

Научная новизна

Впервые проведен анализ тяжести течения SARS-COV-2-ассоциированной пневмонии на дореанимационном этапе, определена зависимость от клинической картины, демографических факторов и сопутствующих заболеваний пациентов.

Впервые проведена сравнительная оценка назначения тоцилизумаба на ранней стадии системного воспаления.

Впервые проанализирована клиническая эффективность и безопасность назначения дополнительной терапии циклоспорином А, внутривенным N-ацетилцистеином у госпитализированных пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией.

Впервые проанализирована клиническая эффективность и безопасность назначения дополнительной терапии ингаляционным сурфактантом у госпитализированных пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией.

Впервые изучена эффективность и безопасность применения респираторной поддержки портативными аппаратами для домашней неинвазивной вентиляции легких у пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной острой дыхательной недостаточностью на дореанимационном этапе.

Разработан новый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, выбора медикаментозной терапии и респираторной поддержки при лечении пациентов с тяжелой SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией на дореанимационном этапе.

На большом клиническом материале проведен анализ эффективности и безопасности предлагаемых методов диагностики и лечения, определены прогностические критерии развития тяжелого течения болезни и обоснован индивидуализированный подход к своевременной пошаговой эскалации терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены данные фундаментального характера о развитии и течении тяжелой формы SARS-COV-2-ассоциированной пневмонии. Изучены особенности действия различных дополнительных препаратов, и возможности их применения на фоне неэффективности основной терапии и прогрессирования дыхательной недостаточности.

Выявлены прогностические критерии развития неблагоприятного исхода заболевания по клинико-лабораторным и инструментальным данным при поступлении пациентов, а также в динамике. Внедрены в практику новые критерии прогноза эффективности различных стратегий лечения пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией при прогрессировании дыхательной недостаточности.

Проанализирована тактика ведения пациентов, нуждающихся в НИВЛ, выявлены факторы успеха респираторной поддержки и предикторы неблагоприятного исхода (перехода к ИВЛ, перевода пациента в ОРИТ, летальность).

Разработан алгоритм и даны персонализированные рекомендации по предпочтительному выбору дополнительных препаратов для лечения пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией, на фоне прогрессирования заболевания и неэффективности терапии ингибиторами ИЛ-6 и глюкокортикостероидами, в зависимости от анамнеза пациента, клинико-лабораторных данных, показателей функционального состояния легких, а также характера течения заболевания. Прогностические критерии и разработанный алгоритм позволят снизить летальность пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией.

Методология и методы исследования

В работе использованы эмпирические и теоретические методы исследования. Решения задач базируются на клинических данных, данных комплексной инструментальной оценки патофизиологии процесса поражения легких, известных теоретических и подтвержденных экспериментальными и клиническими исследованиями положениях о SARS-COV-2-ассоциированном повреждении легких и современных методах статистического анализа.

Методологической и теоретической основой диссертационного исследования явились исследования отечественных и зарубежных ученых, специализирующихся в области физиологии и патофизиологии дыхания, респираторной поддержки, SARS-COV-2-ассоциированного повреждения легких. В диссертационном исследовании последовательно и взаимосвязано применялись такие методы научного познания как наблюдение, описание, дедукция, синтез, анализ, моделирование, прогнозирование, обобщение. Используются клинические, инструментальные, лабораторные, статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Предикторами неблагоприятного исхода (смерти, перевода в ОРИТ, применения инвазивной вентиляции легких) являются возраст, насыщение гемоглобина кислородом (на воздухе) на 3 и 7 день терапии, оценка по шкале NEWS2, потребность в кислородотерапии с высоким потоком, степень поражения легких по данным КТ, лимфоцитопения, исходный уровень PaO_2/FiO_2 .

2. Назначение тоцилизумаба в первые семь дней от начала заболевания пациентам с признаками системного воспаления и SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией уменьшает необходимость эскалации респираторной поддержки и ускоряет выздоровление.

3. Назначение препаратов циклоспорина А, N-ацетилцистеина, ингаляционного сурфактанта, анти-ИЛ-17 (нетакимаб) при прогрессировании поражения легких в дополнение к терапии ингибиторами ИЛ-6 и глюкокортикостероидами способствует улучшению оксигенации, снижению уровня воспалительных биомаркеров, вероятности поступления в ОРИТ, необходимости в эскалации респираторной терапии и в катехоламиновой поддержке, повышает вероятность раннего выздоровления.

4. Предиктором высокой вероятности применения НИВЛ является возраст старше 57 лет. Предикторами неудачи НИВЛ являются до начала НИВЛ: уровень D-димера и насыщение гемоглобина кислородом (на воздухе); через 3 часа после начала НИВЛ: вентиляционный коэффициент, минутная вентиляция, дыхательный объем.

5. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, тактики медикаментозной терапии и респираторной поддержки у пациентов с поражением легких, вызванным SARS-CoV-2 на дореанимационном этапе лечения способствует раннему восстановлению функции дыхания и сокращению сроков госпитализации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования и научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология (области исследования в пунктах 1, 2, 4, 5 и 8).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена тщательным планированием каждого этапа исследования. Разработанная оригинальная система выбора терапии основана на как уже известных в патофизиологии COVID-19 клинических и инструментальных данных, а также примененных проверяемых данных, которые обоснованы проведенными клиническими и инструментальными исследованиями. Надежность результатов обусловлена большим общим количеством наблюдений, достаточной репрезентативностью и однородностью групп при сравнительном анализе, адекватностью методов исследования и применением мощных современных непараметрических способов статистической обработки данных. Методики сбора и обработки исходной информации, использованные в исследовании, а также единицы измерений корректны. Лабораторные и инструментальные исследования проводились на сертифицированном оборудовании. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации основаны на результатах проведенных клинических и статистических исследований.

Основные положения диссертации доложены на международных и всероссийских конференциях, в том числе, на Национальном конгрессе «Пульмокласс» (март, апрель, сентябрь 2021), XXIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство (04-7 апреля 2022 г., г. Москва), Актуальные вопросы пульмонологии. (27 апреля 2022 г., г. Москва), II Международном Евроазиатском Форуме врачей внутренней медицины (15-16 ноября 2023 г., г. Уфа), Национальном конгрессе с международным участием «Пульмонология XXI века» (6 декабря 2023 г., г. Москва), Pleural pressure working group (PLUG) (25 октября 2021 г он-лайн).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры пульмонологии ИКМ им.Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол №10/2025 от 17.10.2025 г.)

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертации и разработанные методы внедрены в практическую деятельность отделения пульмонологии Университетской клинической больницы №4 Сеченовского университета.

Личный вклад автора

Диссертация является результатом обобщения работ автора с 2020 до 2023 гг., выполненных в УКБ №4 Сеченовского университета. Автором лично проведены научное обоснование, разработка протокола исследования, освоение и внедрение методик исследования, а также разработка оригинальной системы выбора терапии COVID-19 на основе клинических,

лабораторных и инструментальных данных. Автор принимал непосредственное участие в лечении всех пациентов, включенных в исследование. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии в проведении всех этапов исследования: от постановки и клинической реализации задач до статистической обработки полученных данных, их анализа, формулировки выводов, публикации результатов в научных изданиях и в виде докладов, а также внедрении разработанных методов терапии COVID-19 в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 19 работ, в том числе 2 научных статьи в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 7 иных публикаций по результатам исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 253 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, девяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 400 источников (23 отечественных и 377 иностранных). Работа иллюстрирована 71 рисунком, 45 таблицами, 3 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Характеристика материала и методов исследования

Всего проведено 6 отдельных исследований 3 проспективных и 3 ретроспективных. Общее количество обследованных больных – 1031 человек.

Последовательно поступающие в отделение пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) пациенты с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией с исходным насыщением гемоглобина кислородом $SpO_2 \leq 92\%$

при дыхании атмосферным воздухом получали терапию, соответствующую временным методическими рекомендациями Министерства Здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». В дополнение к основной терапии проводили дополнительное лечение различными препаратами.

Дизайн исследований. Исследования носили проспективный или ретроспективный, рандомизированный и нерандомизированный, открытый характер и состояли из нескольких этапов.

1. Протокол исследования по оценке эффективности и безопасности тоцилизумаба

Проведено проспективное когортное исследование 163 пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией с исходным насыщением гемоглобина кислородом $SpO_2 \leq 92\%$ при дыхании атмосферным воздухом, получающие тоцилизумаб в дополнение к терапии, соответствующей временным методическими рекомендациями Министерства Здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», последовательно поступавших в отделение пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) с мая 2020 г по май 2021 г. Оценка тяжести новой коронавирусной инфекции и лечение проводили в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства Здравоохранения РФ по «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Сеченовского университета.

Критериями включения были рентгенологические данные, совместимые с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией в сочетании с двумя и более признаками: снижение $SpO_2 \leq 92\%$; $CRP \geq 60$ мг/л или рост уровня CRP в 3 раза на 8-14 дни заболевания; лихорадка ≥ 38 °C в течение 5 дней; число лейкоцитов $\leq 3,0$ тыс/мкл; абсолютное число лимфоцитов ≤ 1 тыс/мкл; уровень ферритина крови ≥ 500 нг/мл; уровень ИЛ-6 ≥ 40 пк/мл.

Критериями исключения были необходимость немедленной эндотрахеальной интубации, нестабильная гемодинамика (необходимость введения катехоламинов и/или опасные для жизни нарушения ритма).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от времени назначения тоцилизумаба: ≤ 7 дней от начала заболевания или ≥ 8 дней. Все пациенты получили тоцилизумаб внутривенно, большинство ($n=151$) – в дозе 4 мг/кг, остальные – 8 мг/кг, на фоне применения

стандартной терапии (низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе, дексаметазон 8-16 мг/сут).

У включенных в исследование пациентов регистрировали демографические данные, наличие сопутствующей патологии. Клинические данные и результаты лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма) и инструментальных исследований оценивали на 3 и 7 дни, анализировали исходы (летальность, продолжительность пребывания в стационаре, потребность в СРАР терапии). Динамику состояния оценивали по уровню респираторной поддержки (низкопоточная кислородотерапия, СРАР, или инвазивная ИВЛ), шкале раннего реагирования (NEWS2, National Early Warning Score); лабораторным маркерам воспаления (СРБ, ИЛ-6, ферритин, лимфопения, ЛДГ, Д-димер), насыщению гемоглобина кислородом по пульсоксиметру, проценту поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии.

Низкопоточную оксигенотерапию начинали при снижении SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом ниже 92% до целевого значения SpO₂ 92-95%. Для проведения низкопоточной оксигенотерапии использовали назальные канюли с потоком кислорода до 8 л/мин, либо нереверсивную маску с мешком-резервуаром при потоке кислорода от 8 до 15 л/мин. Показания к неинвазивной вентиляции легких соответствовали Временным методическим рекомендациям Министерства Здравоохранения РФ (версии на момент включения в исследование). Неинвазивную вентиляцию легких проводили аппаратами Prisma 20C (Lowenstein, Германия), Prisma Vent 40 (Lowenstein, Германия), RESmart GII Y30T (ВМС, Китай) в режиме СРАР через лицевую вентилируемую маску с уровнем СРАР 8-10 мбар.

Протокол исследования по оценке эффективности и безопасности циклоспорина А у пациентов с прогрессированием COVID-19

Ретроспективное псевдорандомизированное моноцентровое исследование эффективности циклоспорина А у 283 госпитализированных пациентов с COVID-19 и прогрессирующей гипоксемической острой дыхательной недостаточностью (ОДН) после применения ингибиторов интерлейкина-6 (тоцилизумаба или олокизумаба) и глюкокортикостероидов. В исследование из 283 пациентов отобрано 98, госпитализированные с июля 2020 г по июнь 2021 г в Университетскую клиническую больницу №4 Сеченовского Университета, перепрофилированную для лечения COVID-19 (г. Москва).

Критериями назначения тоцилизумаба или олокизумаба и глюкокортикостероидов были рентгенологические данные, совместимые с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией в сочетании с двумя и более признаками: снижение насыщения гемоглобина кислородом по пульсоксиметру (SpO₂) ≤ 92%; С-реактивный белок (СРБ) ≥ 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни заболевания; лихорадка ≥ 38 °С в течение >5 дней; число лейкоцитов ≤ 3,0 тыс/мкл;

абсолютное число лимфоцитов ≤ 1 тыс/мкл; уровень ферритина крови ≥ 500 нг/мл; уровень ИЛ-6 ≥ 40 пк/мл.

Критериями включения в исследование был как минимум один признак прогрессирования дыхательной недостаточности в течение 72 часов после введения тоцилизумаба или олокизумаба из списка ниже: снижение SpO_2 от измеренной в день введения тоцилизумаба или олокизумаба (оценка через 5 минут после отключения кислорода), увеличение потока кислорода, необходимость применения СРАР, прогрессирование площади поражения легких на МСКТ легких.

Критериями исключения были необходимость немедленной эндотрахеальной интубации, нестабильная гемодинамика (необходимость введения катехоламинов и/или опасные для жизни нарушения ритма), декомпенсация хронических неизлечимых заболеваний, иммуносупрессивная терапия по поводу другого заболевания на момент заболевания COVID-19, хронический гемодиализ, острая почечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, состояние после любого оперативного вмешательства, возраст старше 80 лет, беременность.

Первичной конечной точкой была госпитальная летальность. Вторичными конечными точками были выбраны общая продолжительность пребывания в стационаре, количество пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), доля пациентов, которым потребовалась инвазивная или неинвазивная вентиляция легких.

Пациенты были ретроспективно псевдорандомизированы на 2 группы: в основной группе пациенты получали циклоспорин А (Sandimmun Neoral, Novartis) в дозе 100 мг 2 раза в день перорально; в группе сравнения пациенты терапию циклоспорином А не получали. Мы осуществляли ручную подбор когорты для контрольной группы, которая соответствовала бы основным клиническим и демографическим показателям тем пациентам, которые получили терапию Циклосприном А (основной группе).

В группу сравнения из пациентов, имеющих критерии включения, но не получивших терапию циклоспорином А, отбирали соответствующих основной группе по полу, возрасту, индексу массы тела, сопутствующим заболеваниям, проценту поражения легких, тяжести состояния по Шкале раннего реагирования (NEWS2, National Early Warning Score), степени дыхательной недостаточности (потоку кислорода, SpO_2 без кислорода и наличию постоянного положительного давления в дыхательных путях – Constant Positive Airway Pressure, СРАР) на момент включения в исследование.

Циклоспорин А назначали через 72-96 часов после введения тоцилизумаба или олокизумаба, при ухудшении состояния пациента, продолжительность терапии составила 7 дней

(с возможностью продления до 21 дня в наиболее тяжелых случаях по решению врачебной комиссии).

У включенных в исследование пациентов регистрировали демографические данные, наличие сопутствующей патологии. На 3, 7, 11 дни от введения тоцилизумаба фиксировали клинические данные (артериальное давление и частоту сердечных сокращений, температуру тела, частоту дыханий, насыщению гемоглобина кислородом по пульсоксиметру, шкалу NEWS2), уровень респираторной поддержки (низкопоточная кислородотерапия, поток кислорода в литрах в минуту, СРАР неинвазивно через лицевую маску, или инвазивная искусственная вентиляция легких – ИВЛ) и результаты лабораторных (лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, креатинин, билирубин, лактатдегидрогеназа – ЛДГ, ферритин, С-реактивный белок). В группе применения циклоспорина А клинико-лабораторные данные фиксировали ежедневно в течение первых семи дней. На 3 и 11 сутки от введения тоцилизумаба или олокизумаба пациентам выполняли КТ легких с оценкой процента поражения легочной ткани. Все пациенты получали базисную терапию, согласно рекомендациям МЗ, включая эноксапарин в средней дозе 1 мг/кг/сутки.

Низкопоточную оксигенотерапию проводили через назальные канюли при потоке до 8 л/мин, либо нереверсивную маску с мешком-резервуаром при потоке кислорода более 8 л/мин. Неинвазивную вентиляцию легких в режиме СРАР проводили аппаратами Prisma 20C (Lowenstein, Германия), Prisma Vent 40 (Lowenstein, Германия), RESmart GII Y30T (ВМС, Китай).

Протокол исследования по оценке эффективности и безопасности N-ацетилцистеина

Исследование случай-контроль проводилось в отделении пульмонологии университетской клинической больницы №4 Первого МГМУ им И.М. Сеченова в период с 12 апреля 2020 г. по 20 июня 2020 г. Проспективно включены 52 пациента старше 40 лет с дополнительными критериями высокого риска (≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, диабет и ИМТ ≥ 28 кг/м²), с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной полимеразной цепной реакцией в реальном времени. и рентгенологические данные, совместимые с тяжелой пневмонией COVID-19.

Критерии исключения: необходимость немедленной эндотрахеальной интубации, обострение хронических заболеваний органов дыхания, нестабильная гемодинамика, беременность. Согласно локальному протоколу, все больные получали гидроксихлорохин, азитромицин, кортикостероиды, профилактически низкомолекулярный гепарин и тоцилизумаб по показаниям. В основную группу вошли пациенты, получавшие НАС в суточной дозе 1200–1800 мг внутривенно; группа сравнения была отобрана из пациентов, не получавших НАС. Все контрольные пациенты имели те же критерии включения, что и группа НАС. Контрольная группа

была сопоставима с пациентами основной группы по возрасту (в пределах ± 5 лет), соотношению SpO_2/FiO_2 (в пределах ± 20) и баллу NEWS2 (в пределах ± 1 балла).

Основная цель состояла в том, чтобы оценить влияние НАС на соотношение насыщения артериальной крови кислородом и фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (SpO_2/FiO_2) на 10-й день лечения. Клинические и лабораторные данные регистрировали при поступлении и на 10-й день. Проанализированы продолжительность госпитализации и перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), потребность в неинвазивной и/или инвазивной искусственной вентиляции легких и 28-дневная летальность.

В общей сложности 27 последовательно-поступивших пациентов включены в основную группу, которые получали НАС, а в контрольную группу включено 25 пациентов. Не было случаев нежелательных явлений, приводящих к прекращению приема НАС.

Протокол исследования по оценке эффективности и безопасности ингаляционного сурфактанта

Проспективное исследование методом случай-контроль проводилось в отделениях лечения COVID-19 университетской клинической больницы №4 Первого МГМУ им И.М. Сеченова в период с 8 апреля по 12 ноября 2020 года. Включили 65 пациентов старше 18 лет с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (ПЦР), госпитализированных в общие палаты (вне отделений интенсивной терапии).

Критерии включения в исследование: 1) подтвержденная по данным ПЦР инфекция SARS-CoV-2; 2) вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония с поражением не менее 50% по данным КТ ОГК; 3) острая дыхательная недостаточность с гипоксемией, $SpO_2 \leq 92\%$ при дыхании атмосферным воздухом; отношение напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (PaO_2/FiO_2) ≤ 200 мм рт. ст.; необходимость НИВЛ.

Критерии исключения: нарушение методики ингаляционного введения препарата сурфактант-ВЛ; проведение инвазивной механической вентиляции легких; необходимость немедленной интубации трахеи и нестабильная гемодинамика.

Для каждого пациента, получавшего сурфактант, был выбран соответствующий контрольный пациент в соответствии со следующими критериями: возраст (в пределах ± 5 лет); соотношение PaO_2/FiO_2 при поступлении (\pm в пределах 20 мм рт. ст.); и оценка по шкале NEWS2 при поступлении (\pm в пределах 1 балла).

Сурфактант-БЛ использовали в соответствии с инструкцией по применению препарата по показанию профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома.

Согласно критериям, в исследование включено 65 пациента. Из них 33 получали сурфактант-терапию, 32 пациента не получали. Комплексная терапия у всех пациентов в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава РФ включала

гидроксихлорохин (400 мг в сутки), азитромицин (500 мг в сутки), дексаметазон (6–12 мг в сутки), профилактический эноксапарин (40 мг в сутки) и тоцилизумаб (8 мг/кг). Пациенты группы сурфактанта лечились стандартной терапией и ингаляционным сурфактантом.

С целью коррекции гипоксии применяли ингаляцию кислорода через лицевую маску с потоком 6-8 л/мин. При неэффективности кислородотерапии использовали неинвазивные методы респираторной терапии: постоянное положительное давление в дыхательных путях ороназальные маски с антимикробным фильтром (CPAP-терапия, аппараты Prisma 25S BiLevel Machine и Prisma VENT30, Lewenstein Medical, Германия), неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ, опция аппарата Drager Evita XL., Германия; Respironics Trilogy 202, Philips Healthcare, США) в режиме поддержки давлением, высокопоточную кислородотерапию через носовые канюли (аппарат AIRVO-2, США). Интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили на аппаратах Drager Evita 4 (Drager Evita XL., Германия). Первоначально CPAP был установлен на уровне 10 см H₂O, а затем отрегулирован в соответствии с уровнем насыщения гемоглобина кислородом (SpO₂) и клинической переносимостью FiO₂ был скорректирован для поддержания SpO₂ выше 92%.

Ингаляционную терапию препаратом сурфактант-BL (ООО Биосурф., Санкт-Петербург, Россия) проводили с помощью меш-небулайзера Aerogen Solo (Aerogen, Ирландия). Предварительно готовили эмульсию препарата, содержащую 5 мг в 1,0 физиологического раствора. Препарат назначили в дозе 1 мг/кг 2-3 раза в сутки, продолжительность терапии составляла от 3 до 5 сут.

Критерием прекращения сурфактант-терапии была возможность отмены неинвазивной респираторной поддержки, возможность поддержания SpO₂ более 95% при подаче кислорода с потоком ≤6 л/мин или неэффективность ингаляций сурфактанта.

Протокол исследования по оценке эффективности и безопасности нетакимаба

Ретроспективное исследование «случай-контроль» проводили в период с 8 апреля по 12 ноября 2020 г.

Включены 171 госпитализированный пациент в возрасте старше 18 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19, двусторонней пневмонией, SpO₂ ≤ 92% и наличием хотя бы одного из следующих критериев: лихорадка > 38 °С в течение ≥ 3 дней, СРБ ≥ 40 мг/л, лейкоциты ≤ 3,0 тыс/мкл, лимфоциты ≤ 0,8 × тыс/мкл.

Из исследования исключали пациентов, госпитализированных в ОРИТ, получавших лечение другими таргетными ингибиторами цитокинов, имеющих клинические и лабораторные признаки активной бактериальной инфекции и беременность.

Пациенты были разделены на две группы: экспериментальную и контрольную. Контрольная группа была сопоставима с пациентами экспериментальной группы по возрасту,

уровню С-реактивного белка, соотношению SpO₂/FiO₂ и шкале NEWS2. Пациенты обеих групп исследования получали стандартную терапию (гидроксихлорохин, азитромицин, низкомолекулярные гепарины, глюкокортикостероиды). В экспериментальной группе, помимо стандартной терапии, пациенты получали нетакимаб (Эфлейра®, Biocad) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее ИЛ-17 (официально показано для взрослых с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени, активным псориатическим артритом и активным анкилозирующим спондилитом). Нетакимаб вводили подкожно однократно в дозе 120 мг.

Клинические и лабораторные данные регистрировали исходно и на третий день лечения. Для оценки эффективности использовали 7-балльную порядковую шкалу ВОЗ на третий день. Также анализировали продолжительность госпитализации и исходы заболевания, такие как перевод в ОРИТ, необходимость в неинвазивной вентиляции (НИВЛ) и инвазивной вентиляции (ИВЛ) легких, 28-дневную летальность. Критерии выписки определяли как клиническое выздоровление, т. е. нормализация температуры тела, облегчение кашля, частота дыхания ≤ 24 вдохов в минуту, SpO₂ $\geq 93\%$ на атмосферном воздухе в течение более 48 часов.

Первичные результаты эффективности (шкала ВОЗ на 3-й день) анализировались с использованием модели пропорциональных шансов с поправкой на исходные значения возраста, уровня СРБ, SpO₂/FiO₂ и исходной оценки по шкале. Скорректированные отношения шансов и соответствующие 95% доверительные интервалы были рассчитаны на основе окончательных моделей пропорциональных шансов.

Протокол исследования по применению неинвазивной респираторной поддержки

Ретроспективное когортное исследование было проведено в отделениях лечения COVID-19 двух университетских клинически больниц (№ 1 и № 4) в период с 8 апреля по 10 июня 2020 года. Мы проанализировали 297 пациентов в возрасте ≥ 18 лет с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, госпитализированных в общие палаты (вне отделений реанимации и интенсивной терапии) по поводу гипоксемической острой дыхательной недостаточности (ОДН), из которых 61 пациент с COVID-19 и дыхательной недостаточностью вне отделения реанимации включен в исследование.

Критериями включения были потребность в кислороде более 6 л/мин для поддержания насыщения гемоглобина кислородом по пульсоксиметру (SpO₂) выше 92% и симптомы дыхательной недостаточности (одышка, учащенное дыхание и активная работа вспомогательных дыхательных мышц).

Критериями исключения были необходимость немедленной эндотрахеальной интубации, продолжительность НИВЛ менее 60 минут, хронические заболевания органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, синдром гиповентиляции при ожирении и др.),

нестабильная гемодинамика (требуемая вазопрессорной поддержки и/или жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма). Всех включенных пациентов лечили изолированно в помещениях с нейтральным давлением. Демографические данные, сопутствующие заболевания и данные клинико-лабораторных исследований регистрировали при поступлении, а параметры дыхания регистрировали до начала НИВЛ и через 3 ч от начала НИВЛ (после начала НИВЛ регистрировали также SpO_2 , дыхательный объем, минутную вентиляцию, капнограмму, вентиляционный коэффициент [минутная вентиляция (мл/мин) \times $PaCO_2$ (мм рт. ст.)/(масса тела (кг) \times 0,1(л/мин/кг) \times 37,5 (мм рт ст)]).

Использовали аппараты ИВЛ, оснащенные воздушно-кислородным смесителем (Trilogy 202, Philips Respironics, США) и невентилируемые ороназальные маски; экспираторный отдел контура был оснащен антимикробным фильтром. Основным режимом НИВЛ был непрерывное положительное давление в дыхательных путях (CPAP), сначала давление было установлено на уровне 10 см H_2O , а затем его корректировали в зависимости от SpO_2 и клинической переносимости. Вентиляция с поддержкой давлением (PSV) рассматривали вместо CPAP у пациентов с респираторным ацидозом ($pH < 7,35$), тахипноэ > 30 /мин или высокой активностью вспомогательных дыхательных мышц. FiO_2 был скорректирован для поддержания насыщения артериальной крови кислородом более 92% во время НИВЛ. Пациенты с двусторонними задними инфильтратами находились в положении лежа на животе не менее 8 часов в день.

Неудачу НИВЛ определяли как необходимость в интубации трахеи и перехода на ИВЛ или смерть во время пребывания в больнице.

Критериями для интубации трахеи и ИВЛ были ухудшение дыхательной недостаточности с респираторным дистресс синдромом, SpO_2 ниже 88% без эффекта от НИВЛ, респираторный ацидоз (pH ниже 7,30), гемодинамическая нестабильность.

Клинико-лабораторная диагностика

Клинический анализ крови проводили при помощи автоматического гематологического анализатора RUBY фирмы Abbott Laboratories (США). Определение концентрации креатинина плазмы, общего билирубина, альбумина, АСТ, АЛТ, С-реактивного белка выполняли на биохимическом анализаторе фирмы Architect 8000 (Abbott Laboratories, США). Диагностику системы гемостаза, включая показатели D-димера, проводили на автоматическом коагулометрическом анализаторе ACLTOP 300 CTS (США).

Инструментальная диагностика

Регистрировали следующие параметры: ЭКГ, частоту сердечных сокращений, частоту дыханий, артериальное давление, SpO_2 . Всем пациентам проводили дуплексное исследование

вен нижних конечностей и стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование ультразвуковым аппаратом Vivid 7 pro фирмы General Electric (США). Компьютерную томографию проводили на приборе Aquilion 64 (Toshiba, Япония). Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) инвазивную и неинвазивную (НИВЛ) проводили аппаратами Engstrom CareStation (General Electric, США), Puritan Bennett 980 (Medtronic/Covidien, США), Trilogy 202 (Philips Respironics, США), Drager Evita 4, Drager Evita XL (Drager, Германия). Высокопоточную кислородотерапию (ВПКТ) проводили с помощью аппарата AIRVO-2 (Fisher & Paykel Healthcare, Новая Зеландия).

Методы статистической обработки

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS (версия 26, IBM, США) и с применением программной среды Jupyter Notebook на языке Python версии 3.9. Базисом для реализации алгоритма стали библиотеки с открытым исходным кодом: Pandas, NumPy, Lifelines, Matplotlib. Данные представлены в виде абсолютных значений (частота в процентах), среднего (\pm стандартное отклонение) либо медианы (25–75-й процентиля) в зависимости от типа и распределения данных. Анализ различий между группами после проверки нормальности распределения (тест Колмогорова-Смирнова) проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни, критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Анализ внутригрупповых различий данных в динамике проводили с использованием критерия Вилкоксона. В ходе анализа данных использован непараметрический метод Каплана-Майера (Kaplan-Meier estimator) и оценка кумулятивного риска $H(t)$ (cumulative hazard rate) по методу Нельсона – Аалена (Nelson – Aalen) для факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятного исхода (смерть, необходимость инвазивной респираторной поддержки) при наличии цензурированных данных в выборке. Также были рассчитаны 95% доверительные интервалы (CI – Confidence Interval). Рассчитывали отношение шансов (Odds Ratio, OR). С помощью пропорциональной модели Кокса определяли степень влияния факторов на исход заболевания (Hazard Ratio, HR) и были рассчитаны 95% доверительные интервалы (CI). Дискриминационная способность и достоверность прогностических возможностей факторов риска развития летального исхода, а также точка отсечения, чувствительность и специфичность для каждого фактора риска оценены с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic). Статистически значимым считали различие при p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ эффективности назначения тоцилизумаба у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от времени назначения препарата

Средний возраст больных составил 57 [48-66] лет, средний индекс массы тела повышенный 28,1 [25,4-32] кг/м². Пациенты поступили в стационар на 3-16 сутки от манифестации заболевания на фоне резкого ухудшения состояния. У 65,5% пациентов было поражение легких 25-50% по данным компьютерной томографии. У 93% были подтверждены данные о наличии SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Многие больные имели сопутствующие заболевания. Характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные исходные характеристики пациентов с COVID-19 в зависимости от времени введения Тоцилизумаба (n=163)

Показатель	n=163	≤ 7 дней, n=61	≥8 дней, n=102	P между группами
Возраст	57 [48-66]	57 [47-68]	58 [48-66]	0,844
Индекс массы тела, кг/м ²	28,1 [25,4-32]	29,8 [26,1-32,4]	27,8 [25-31,6]	0,190
Мужчины, n (%)	91 (55,8)	34 (55,7)	57 (55,9)	0,986
КТ, % поражения легких	35 [24-47]	32 [22-43]	35,5 [25-48,5]	0,075
КТ-1	37 (22,7)	17 (27,9)	20 (19,6)	
КТ-2	93 (57)	33 (54)	60 (58,8)	
КТ-3	29 (17,8)	9 (14,8)	20 (19,6)	
КТ-4	4 (2,5)	2 (3,3)	2 (2)	
ИБС, n (%)	68 (41,7)	28 (46)	40 (39)	0,402
Артериальная гипертензия, n (%)	94 (57,7)	36 (59)	58 (56,9)	0,788
ХБП, n (%)	17 (10,4)	3 (4,9)	14 (13,7)	0,111
Сахарный диабет, n (%)	31 (19)	14 (23)	17 (16,7)	0,323
Заболевания легких, n (%)	14 (8,6)	4 (6,6)	10 (9,8)	0,573

Продолжение таблицы 1

Тромбоз коронарной/сонной артерий в анамнезе, n (%)	11 (6,7)	6 (9,8)	5 (4,9)	0,333
Онкологические заболевания, n (%)	9 (5,5)	1 (1,6)	8 (7,8)	0,177
Заболевания ЖКТ, n (%)	15 (9,2)	7 (11,5)	8 (7,8)	0,577
Примечание: КТ – компьютерная томография; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.				

Летальность в группах раннего и позднего назначения тоцилизумаба была одинаковой, а продолжительность госпитализации была значимо ниже в группе раннего назначения препарата (10,0 против 13,5 дней, $p=0,020$). Пациенты групп раннего и позднего назначения тоцилизумаба отличались внутригрупповой динамикой по показателям ЧСС, ЧДД, по шкале NEWS2, по КТ-картине, уровню насыщения гемоглобина кислородом по пульсоксиметру, тогда как между группами отличия не достигли статистической значимости.

На 3-й день терапии в обеих группах нормализовалась температура тела, уровень СРБ значительно снизился, а уровень тромбоцитов увеличился, уровень лейкоцитов вырос, однако не превышал референсных значений, к седьмому дню нормализовался уровень лимфоцитов (Рисунок 1).

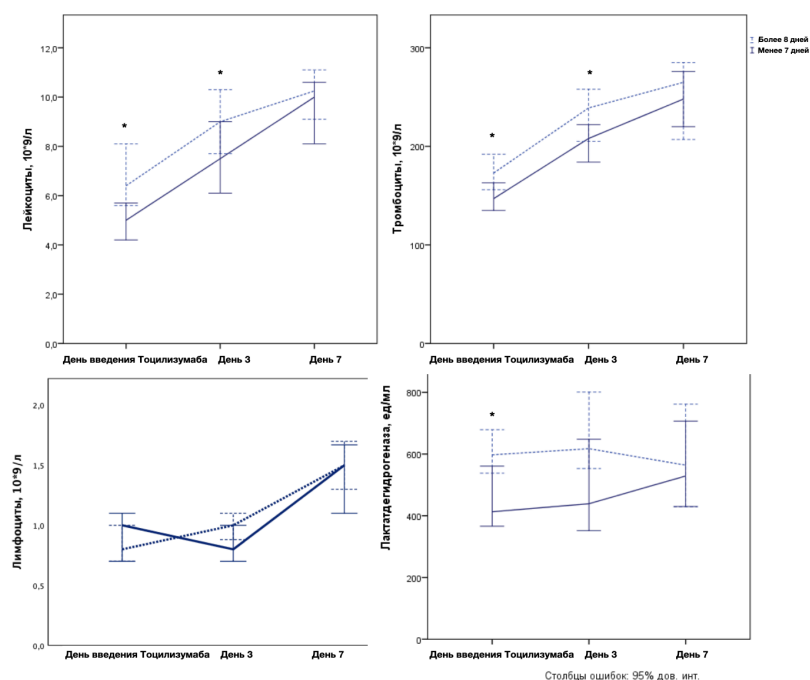
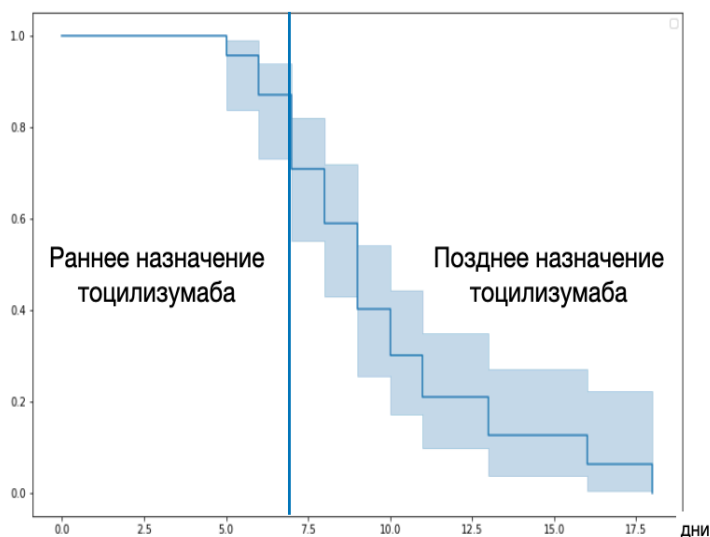


Рисунок 1 – Лабораторные показатели в зависимости от времени назначения тоцилизумаба в первые семь дней лечения. Данные представлены в виде медиан и 95% доверительного интервала (* $p<0,05$ между группами)

При поступлении уровень ЛДГ в группе позднего назначения препарата был значимо выше, на третий день различий между группами уже не было, но длительно сохранялся уровень в два раза выше нормы.

Регрессионный анализ данных в зависимости от времени назначения тоцилизумаба, анамнеза и исхода заболевания

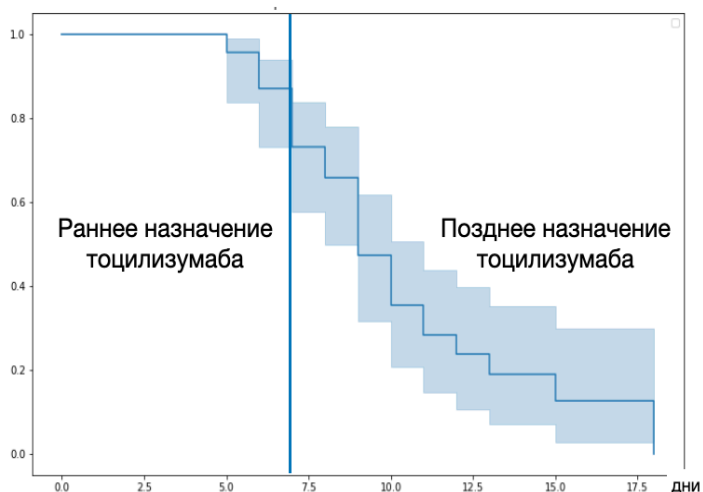
Значимое улучшение состояния отмечено у пациентов, получивших тоцилизумаб в первые 7 дней от начала заболевания (Рисунок 2): ниже вероятность необходимости СРАР терапии через 3 дня после применения тоцилизумаба (HR 0,129 (0,039-0,430), $p=0,001$) (Рисунок 3); выше вероятность снижения объема поражения легких по КТ > 25% через неделю после применения тоцилизумаба (HR 1,065 (1,036-1,093), $p=0,001$), (Рисунок 4); ниже вероятность насыщения гемоглобина кислородом < 92% на 3 день (HR 0,807 (0,750-0,869), $p=0,001$) и 7 день (HR 0,825 (0,772-0,883), $p=0,001$) (Рисунок 5).



По оси x – дни от начала заболевания, по оси y – вероятность отсутствия необходимости СРАР терапии через 3 дня после применения тоцилизумаба. Синей линией указана вероятность события, голубым 95% доверительный интервал

Рисунок 2 – Кривая Каплана-Мейера в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба.

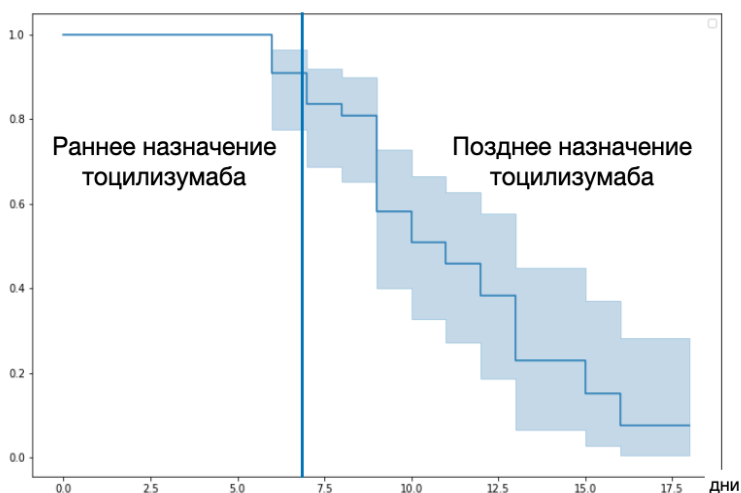
Разница объема поражения легких через 7 дней после тоцилизумаба



По оси x – дни от начала заболевания, по оси y – вероятность события. Вероятность изменения КТ-картины более, чем на 25% через неделю после применения тоцилизумаба. Синей линией указана вероятность события, голубым 95% доверительный интервал

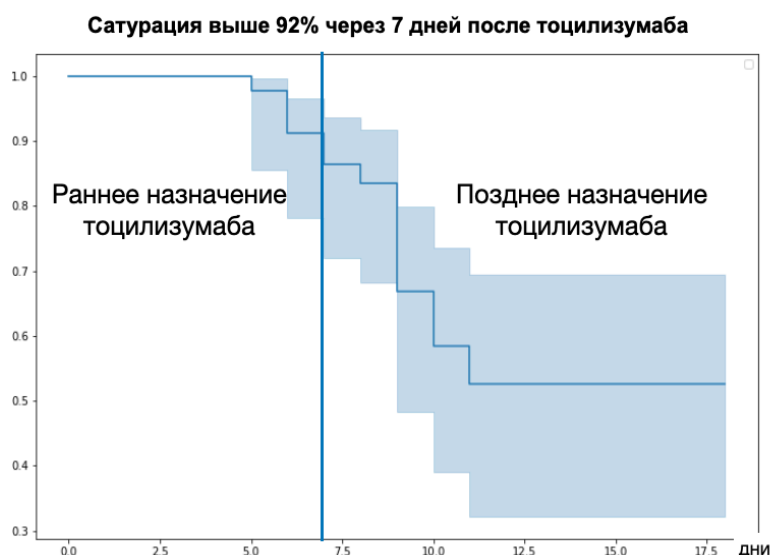
Рисунок 3 – Кривая Каплана-Мейера в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба

Сатурация выше 92% через 3 дня после тоцилизумаба



По оси x – дни от начала заболевания, по оси y – вероятность события. Насыщение гемоглобина кислородом более 92% на воздухе на 3 день после применения тоцилизумаба. Синей линией указана вероятность события, голубым 95% доверительный интервал

Рисунок 4 – Кривая Каплана-Мейера в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба.

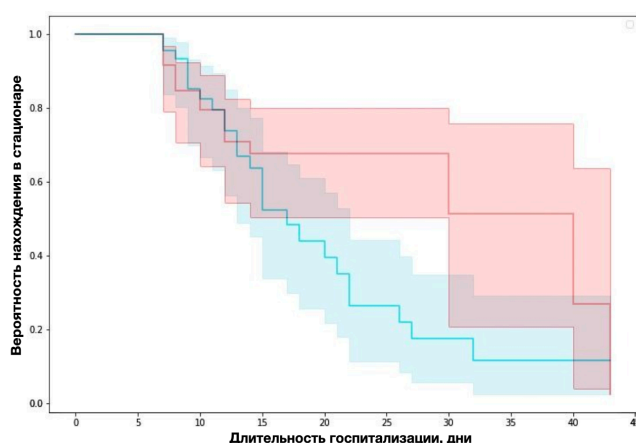


По оси x – дни от начала заболевания, по оси y – вероятность события. Насыщение гемоглобина кислородом более 92% на воздухе на 7 день после применения тоцилизумаба. Синей линией указана вероятность события, голубым 95% доверительный интервал

Рисунок 5 – Кривая Каплана-Мейера в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба

Насыщение гемоглобина кислородом (на воздухе) выше 91% на 7 день после применения тоцилизумаба увеличивало выживаемость на 12% с каждым 1% сатурации (HR 0,88 (0,804-0,965), $p=0,006$).

В группе позднего назначения тоцилизумаба длительность нахождения в стационаре была выше, чем при раннем назначении препарата (Рисунок 6). С каждым днем задержки терапии выживаемость снижалась (HR 1,09 (1,009-1,173), $p=0,029$).



Красная линия – группа «позднего» назначения тоцилизумаба, зеленая линия – группа «раннего» назначения тоцилизумаба, голубым и розовым обозначены 95% доверительные интервалы для каждой группы

Рисунок 6 – Тест Нельсона–Аалена для длительности лечения при назначении тоцилизумаба менее или более 7 дней от начала заболевания

Общая летальность среди обследованных больных составила 6,7% (11 больных). Летальность в группах в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба значимо не отличалась ($p=0,839$). Кумулятивный риск неблагоприятного исхода (смерть, необходимость инвазивной респираторной поддержки) тем выше, чем позднее назначен тоцилизумаб. В группе пациентов моложе 59 лет летальность составила 1,1%, в группе старше 60 лет – 13,7%, $p=0,003$. При необходимости в СРАР терапии на 3 день после введения тоцилизумаба каждый день задержки назначения препарата увеличивал риск неблагоприятного исхода в 18 раз (HR 18,24 (5,328-62,438), $p=0,001$) (Рисунок 7).

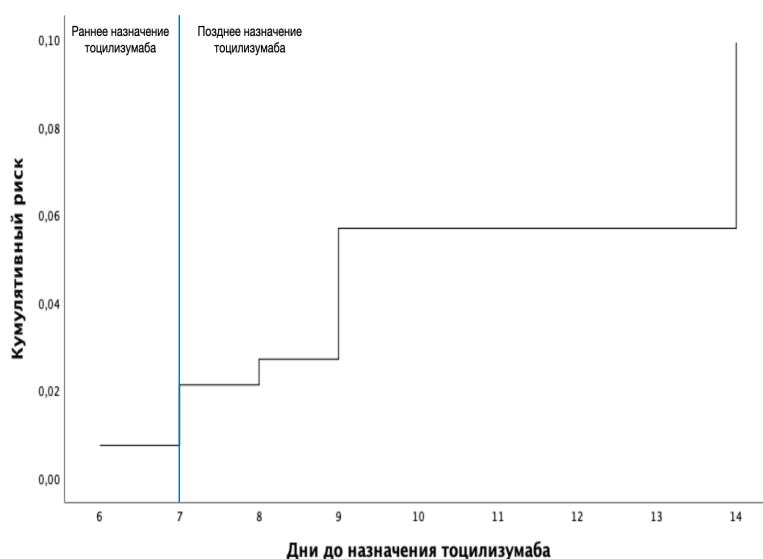
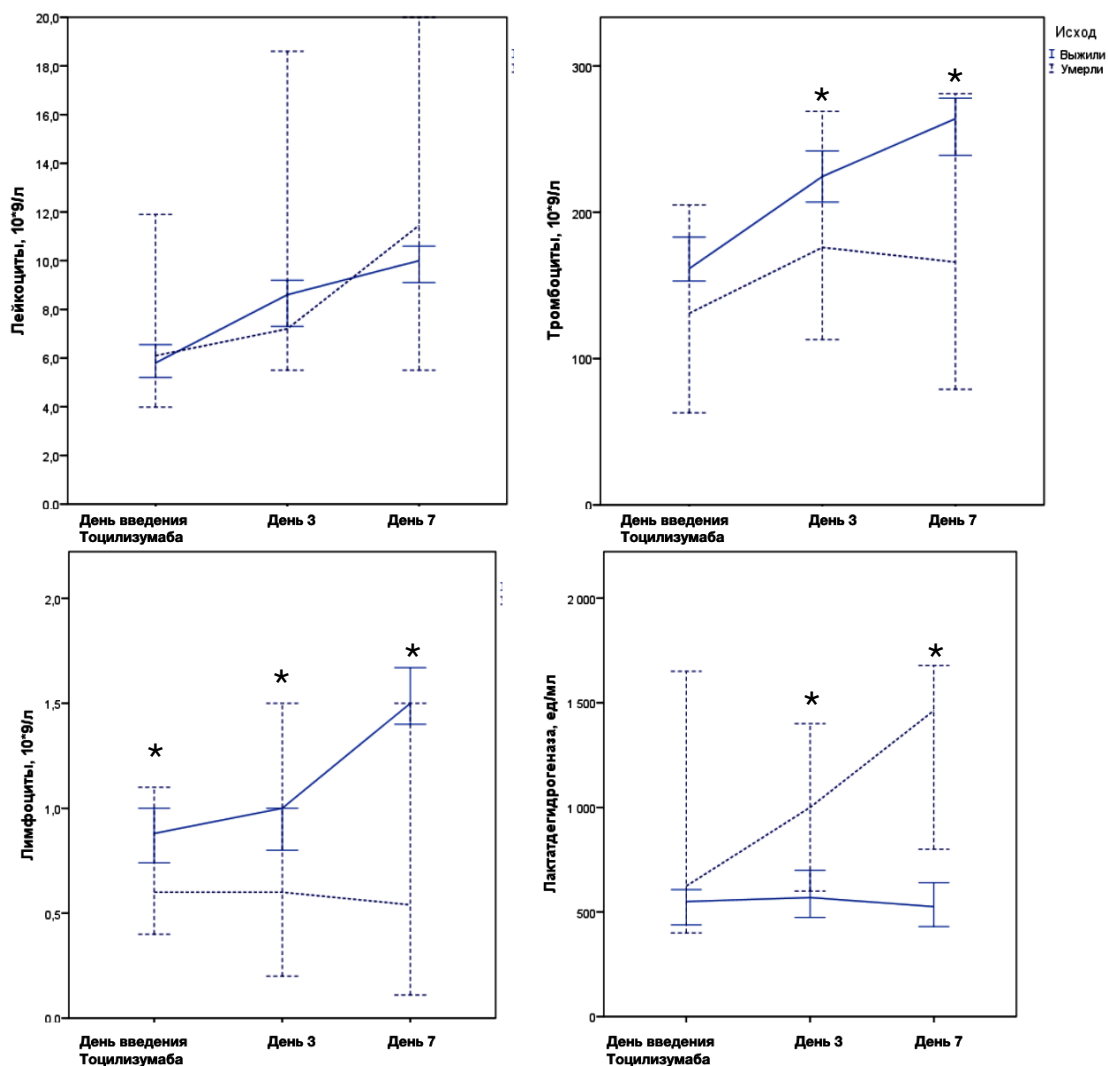


Рисунок 7 – Кумулятивный риск неблагоприятного исхода (смерть, необходимость инвазивной респираторной поддержки) тем выше, чем позже назначен тоцилизумаб при необходимости в СРАР терапии на 3 день после введения препарата

Основные характеристики пациентов в зависимости от исхода заболевания

Значимых отличий между выжившими и умершими пациентами по уровню лейкоцитов в течение семи дней не обнаружено, однако была отмечена значимая динамика в данных группах пациентов. Так, у выживших пациентов наблюдали значимый рост лейкоцитов уже на третий день от начала терапии, который сохранялся до седьмого дня. У умерших пациентов рост уровня лейкоцитов происходил только к седьмому дню лечения. Умершие пациенты с момента поступления имели лимфопению и тромбоцитопению (Рисунок 8). При оценке лабораторных данных в динамике значимые отличия выявлены в скорости нарастания ЛДГ у умерших пациентов и снижении у выживших, а также в темпах снижения уровня СРБ, который длительно сохранялся повышенным у умерших пациентов.



Сплошная линия – выжившие пациенты, пунктирная линия – умершие пациенты, усы – 95% доверительный интервал (*статистически значимые отличия между группами)

Рисунок 8 – Динамика лабораторных данных в зависимости от исхода заболевания

С помощью ROC-анализа установлены предикторы летального исхода заболевания: Насыщение гемоглобина кислородом (на воздухе) на 3 и 7 дни терапии (Рисунок 9). Для сатурации на 3 день терапии – площадь под кривой 0,93 [0,87-0,99], $p=0,0001$, чувствительность 90%, специфичность 74%, точка отсечения – сатурация на воздухе < 90%. Для сатурации на 7 день терапии – площадь под кривой 0,99 [0,98-1,00], $p=0,0001$, чувствительность 100%, специфичность 95%, точка отсечения – сатурация на воздухе < 86%.

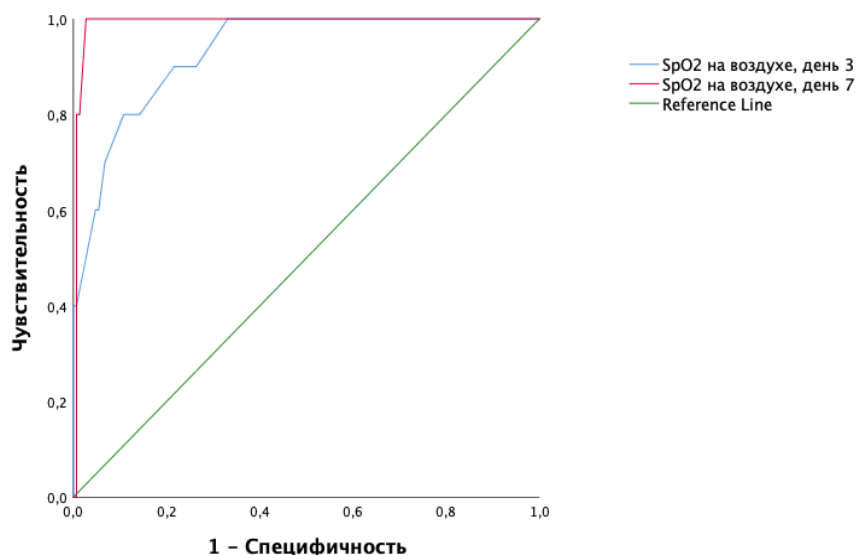


Рисунок 9 – ROC-кривые для прогнозирования летального исхода заболевания по уровню насыщение гемоглобина кислородом на воздухе (SpO₂) на 3 и 7 дни терапии

По результатам ROC-анализа данных при поступлении пациентов старше 60 лет предикторами летального исхода выявлены: оценка по шкале NEWS 2 – площадь под кривой 0,72 [0,56-0,89], $p=0,025$, чувствительность 90%, специфичность 37%, точка отсечения – более 7 баллов; кислородотерапия – площадь под кривой 0,82 [0,68-0,96], $p=0,001$, чувствительность 80%, специфичность 68%, точка отсечения поток кислорода более 6 л/мин; степень поражения легких по данным КТ, площадь под кривой 0,82 [0,69-0,96], $p=0,001$, чувствительность 90%, специфичность 49%, точка отсечения – поражение легких по данным КТ > 33%; уровень лимфоцитов – площадь под кривой 0,69 [0,50-0,89], $p=0,052$, чувствительность 80%, специфичность 58%, точка отсечения – 0,70; сатурация по пульсоксиметру на воздухе – площадь под кривой 0,70 [0,51-0,88], $p=0,050$, чувствительность 80%, специфичность 51%, точка отсечения – < 92%.

На третий день от введения тоцилизумаба предикторами летального исхода у пациентов старше 60 лет могут быть уровень лимфоцитов – площадь под кривой 0,74 [0,53-0,95], $p=0,016$, чувствительность 90%, специфичность 34%, точка отсечения – менее 1,20 тыс/мкл; оценка по шкале NEWS 2 – площадь под кривой 0,90 [0,81-0,98], $p=0,0001$, чувствительность 100%, специфичность 67%, точка отсечения – более 7 баллов; интенсивность кислородотерапии, площадь под кривой 0,95 [0,90-1,00], $p=0,0001$, чувствительность 100%, специфичность 75%, точка отсечения – более 7 л/мин.

Анализ эффективности и безопасности применения циклоспорина А у госпитализированных пациентов с COVID-19 при прогрессировании поражения легких

Для группы циклоспорина ($n=54$) выживаемость статистически значимо выше, чем в группе контроля ($n=44$), лог-ранк тест $p=0,004$, Отношение шансов (OR) 5,55 (95% ДИ 2,29-

13,44). Пациенты группы циклоспорина реже нуждались в эскалации респираторной поддержки, катехоламиновой поддержке (22 против 61%, соответственно, $p=0,001$) и имели ниже летальность (22 против 61%, соответственно, $p=0,001$), Таблица 2.

Таблица 2 - Частота неблагоприятных событий в группах циклоспорина и контроля, $n=98$

	Циклоспорин А, n=54	Контроль, n=44	P между группами
Поступление в ОРИТ, n (%)	14 (26)	29 (66)	0,001
Интубация трахеи, n (%)	14 (26)	29 (66)	0,001
Использование катехоламиновой поддержки, n (%)	12 (22)	27 (61)	0,001
Летальность, n (%)	12 (22)	27 (61)	0,001
Летальность при ИМТ>28 кг/м ² , n (%)	11 (32)	21 (60)	0,030

С помощью пропорциональной модели Кокса установлено, что пациенты группы циклоспорина имеют 67% вероятность более раннего выздоровления, чем пациенты контрольной группы (HR 2 (1,12-3,48), $p=0,018$) (Рисунок 10).

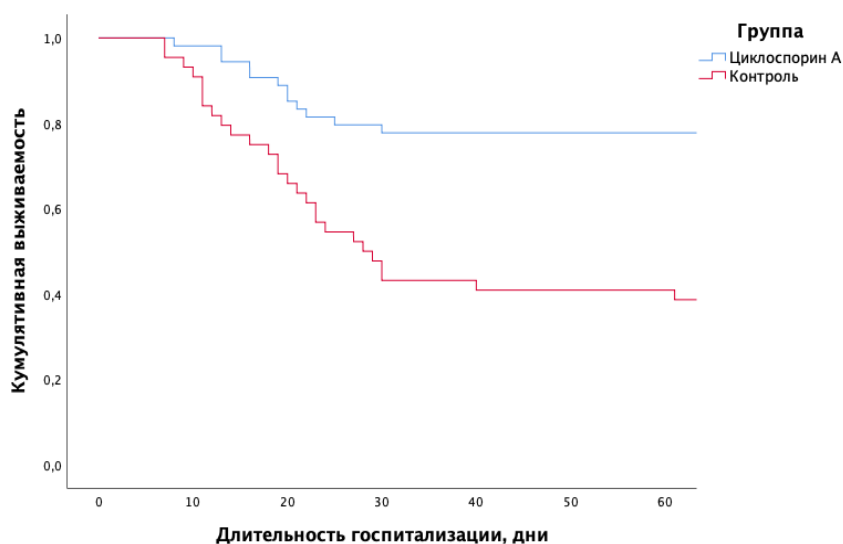


Рисунок 10 – Кумулятивная выживаемость для групп Циклоспорин А и Контроль, Hazard Ratio 2,0 (1,12-3,48), $p=0,018$ (модель Кокса)

Необходимость в СРАР на 11 день после применения ИИЛ-6 повышает вероятность летального исхода на 88% (HR 7,10 (2,5-20,0), $p=0,001$). СРАР на 7 день повышает вероятность летального исхода на 90% в группе циклоспорина (HR 9,7 (1,2-77,5), $p=0,032$); в контрольной группе – на 84% (HR 5,4 (1,58-18,4), $p=0,007$). При ЧДД на 7 день после циклоспорина более 22 в мин вероятность летального исхода выше HR 1,38 (1,17-1,61), $p=0,001$.

При проведении ROC-анализа выявлены факторы риска летального исхода для больных обеих групп: возраст – площадь под кривой 0,65 (95% ДИ 0,54-0,76), $p=0,011$, точка отсечения 58 лет, чувствительность 74%, специфичность 60%; ИМТ – площадь под кривой 0,68 (95% ДИ 0,57-0,79), $p=0,003$, точка отсечения 30 кг/м², чувствительность 68%, специфичность 58%; насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру накануне биологической терапии площадь под кривой 0,66 (95% ДИ 0,54-0,78), $p=0,010$, точка отсечения 88%, чувствительность 59%, специфичность 78%; насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру через 7 дней от тоцилизумаба, 3 дня от циклоспорина А – площадь под кривой 0,76 (95% ДИ 0,67-0,86), $p=0,001$, точка отсечения 86%, чувствительность 85%, специфичность 52%; насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру 11 день от тоцилизумаба, 7 день от циклоспорина А – площадь под кривой 0,97 (95% ДИ 0,93-0,99), $p=0,001$, точка отсечения 86%, чувствительность 97%, специфичность 75%.

Факторы риска летального исхода в группе применения циклоспорина А (Рисунок 11): насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру накануне введения циклоспорина А площадь под кривой 0,77 (95% ДИ 0,62-0,91), $p=0,009$, точка отсечения менее 86%, чувствительность 90%, специфичность 62%; насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру через 3 дня после введения циклоспорина А – площадь под кривой 0,78 (95% ДИ 0,63-0,93), $p=0,006$, точка отсечения менее 86%, чувствительность 90%, специфичность 50%; насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру через 4 дня после введения циклоспорина А – площадь под кривой 0,87 (95% ДИ 0,75-0,98), $p=0,0001$, точка отсечения менее 84%, чувствительность 90%, специфичность 75%; насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру через 5 дней после введения циклоспорина А – площадь под кривой 0,91 (95% ДИ 0,83-0,99), $p=0,0001$, точка отсечения менее 83%, чувствительность 90%, специфичность 80%; насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру через 6 дней после введения циклоспорина А – площадь под кривой 0,96 (95% ДИ 0,91-1,00), $p=0,0001$, точка отсечения менее 85%, чувствительность 100%, специфичность 95%; насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру через 7 дней после введения циклоспорина А – площадь под кривой 0,99 (95% ДИ 0,97-1,00), $p=0,0001$, точка отсечения менее 82%, чувствительность 100%, специфичность 73%.

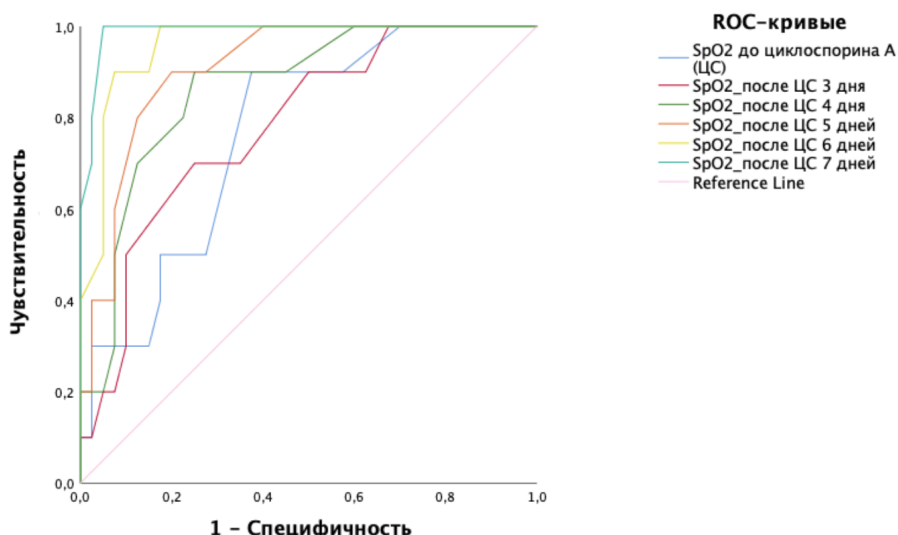


Рисунок 11 – ROC-кривые для факторов риска летального исхода больных группы циклоспорина А (ЦС). Примечание: Насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру (SpO2) накануне введения ЦС; через 3 -7 дней от введения циклоспорина А.

Анализ эффективности и безопасности применения N-ацетилцистеина у госпитализированных пациентов с COVID-19

Введение NAC способствовало заметному снижению уровня СРБ по сравнению с контрольной группой. Все лабораторные показатели группы NAC статистически значимо улучшились (Таблица 3). Различия данных в динамике происходили внутри обеих групп, между группами циклоспорина и контроля статистически значимое отличие было только по уровню СРБ на 10 день терапии. Продолжительность госпитализации была значительно короче в группе NAC 11 [10-12] дней против 13 [11-16] дней ($p=0,014$) (Рисунок 12).

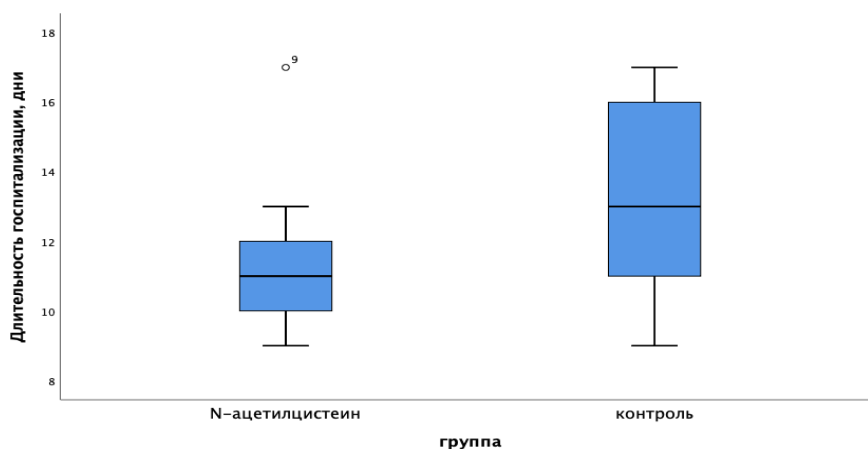


Рисунок 12 – Длительность госпитализации пациентов групп NAC и контрольной. Примечание: Жирная линия – медиана, ящики – 25-75 квартили, усы – 95% доверительный интервал, кружок – выпадающие значения; $p=0,014$ между группами

Другие клинические исходы (перевод в ОРИТ, потребность в неинвазивной или инвазивной искусственной вентиляции легких и 28-дневная летальность) значимо не отличались. Возраст выявлен предиктором высокой вероятности применения НИВЛ в общей когорте пациентов. ROC-анализ: площадь под кривой 0,79 [0,61-0,96], $p=0,007$; точка отсечения старше 57 лет, чувствительность 89%, специфичность 46%.

Таблица 3 – Динамика лабораторных данных

	N-ацетилцистеин, n=27	Контроль, n=25	P между группами
Лейкоциты, тыс/мкл при поступлении	5,9 [3,6-7,5]	6,3 [5,3-8,1]	0,309
Лейкоциты, тыс/мкл 10 день	7,8 [5,2-9,5] $p^*=0,040$	6,7 [6,3-9,3] $p^*=0,073$	0,364
Лимфоциты, тыс/мкл при поступлении	0,8 [0,69-1,1]	0,71 [0,60-0,90]	0,463
Лимфоциты, тыс/мкл 10 день	1,4 [1,0-2,0] $p^*=0,0001$	1,5 [1,15-1,96] $p^*=0,0001$	0,527
Тромбоциты, тыс/мкл при поступлении	227 [127-278]	188 [174-239]	0,492
Тромбоциты, тыс/мкл 10 день	315 [239-358] $p^*=0,002$	264 [191-374] $p^*=0,002$	0,156
C-реактивный белок при поступлении, мг/л	78 [61-96]	59 [35-91]	0,087
C-реактивный белок, мг/л 10 день	5 [2,3-6,6] $p^*=0,0001$	9 [5,4-13] $p^*=0,0001$	0,001
Фибриноген при поступлении, г/л	5,5 [4,0-6,8]	5,4 [4,2-6,2]	0,855
Фибриноген, г/л 10 день	2,3 [1,96-4,38] $p^*=0,002$	2,1 [2,1-3,53] $p^*=0,001$	0,540
Д-димер при поступлении, $\mu\text{g/mL}$	0,6 [0,45-0,90]	0,45 [0,17-0,67]	0,062
Д-димер, $\mu\text{g/mL}$ 10 день	0,6 [0,34-0,75] $p^*=0,042$	0,53 [0,25-0,70] $p^*=0,786$	0,316
Примечание: Данные представлены как медиана [25–75-й перцентили]. P между группами рассчитано методом Манна-Уитни. P* – в динамике от предыдущего значения, методом Вилкоксона.			

Анализ эффективности и безопасности применения ингаляционного сурфактанта при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2

Динамика состояния пациентов, клинические данные и особенности оксигенации представлены в таблице ниже. Оценка по шкале NEWS2 при включении в исследование была выше у пациентов группы сурфактанта, что сопровождалось и более глубоким исходным нарушением оксигенации. Однако, на фоне лечения в группе сурфактанта оценка по шкале NEWS2 статистически значимо снизилась, в контрольной группе данные изменения были менее выражены. Аналогичные изменения выявлены в частоте дыхания, исходно различные данные уже через три дня терапии были сопоставимы между группами, причем в группе сурфактанта снижение частоты дыхания было статистически значимым по сравнению с исходным значением.

Значительно меньше пациентов в группе сурфактанта были переведены в ОРИТ и переведены на ИВЛ по сравнению с контрольной группой. Продолжительность НИВЛ и общая продолжительность госпитализации были короче в группе сурфактанта по сравнению с контрольной группой. Летальность существенно не отличалась между группами.

Индекс PaO_2/FiO_2 значительно увеличился в группе применения сурфактанта, этот показатель был значимо выше по сравнению с контрольной группой на 5-е сутки лечения. Прирост индекса PaO_2/FiO_2 на 3 день терапии на 21% в группе сурфактанта, на 5% в контрольной группе; на 5 день терапии – 24% и 8%, соответственно (Рисунок 13).

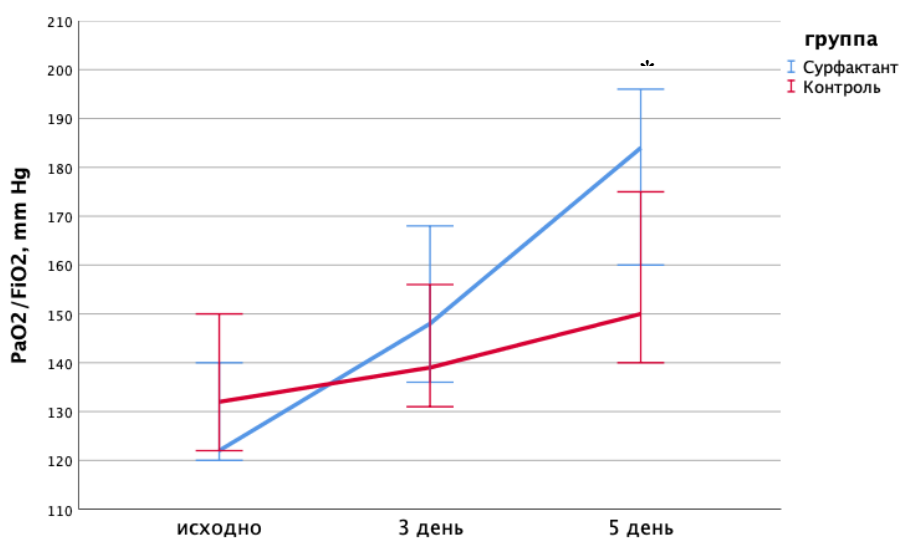


Рисунок 13 – Влияние ингаляции сурфактанта на параметры оксигенации у пациентов при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, вне зависимости от объема респираторной поддержки.

Примечание: По оси Y – PaO_2/FiO_2 , мм. рт.ст. (соотношение напряжения кислорода в артериальной крови и доли кислорода во вдыхаемом воздухе); по оси X – исходные значения, 3 и 5 день терапии

Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) потребовался только 24% пациентов группы сурфактанта (Рисунок 14). При этом у 47% пациентов контрольной группы продолжалось ухудшение газообмена, что потребовало эскалации терапии в виде инвазивной респираторной поддержки в условиях ОРИТ (Рисунок 15). Отмечена значимая динамика степени поражения легких по данным КТ в группе сурфактанта.

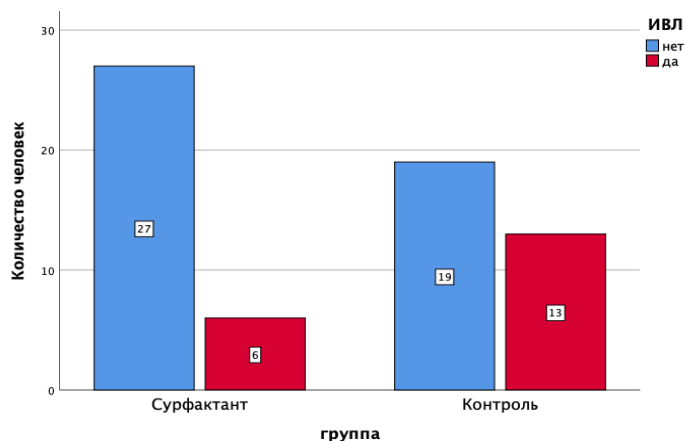


Рисунок 14 – Распределение пациентов по необходимости проведения интубации трахеи и инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в группах сурфактанта и контроля; p между группами 0,047

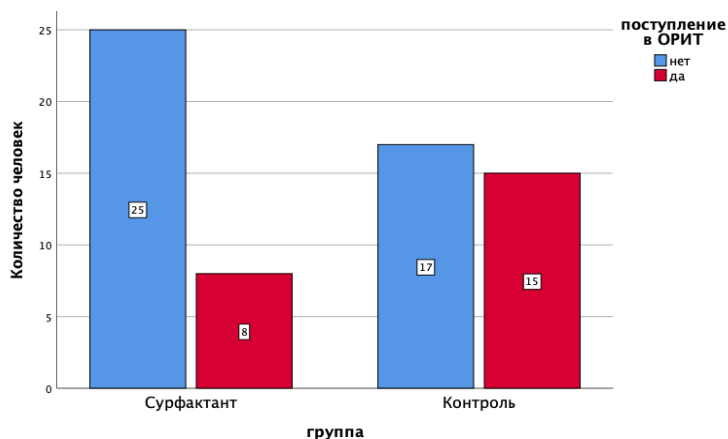


Рисунок 15 – Распределение пациентов по необходимости лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в группах сурфактанта и контроля; p между группами 0,056

При проведении ROC-анализа выявлены факторы риска летального исхода для больных группы Сурфактанта (Рисунок 16): PaO_2/FiO_2 на 5 день терапии – площадь под кривой 0,87 (95% ДИ 0,74-1,00), $p=0,009$, точка отсечения менее 175 мм рт ст, чувствительность 100%, специфичность 68%.

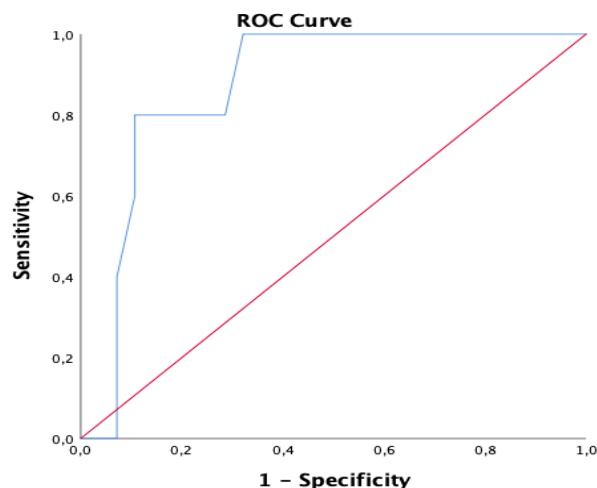


Рисунок 16 – ROC-кривая для фактора риска летального исхода для больных группы сурфактанта

При проведении ROC-анализа выявлены факторы риска летального исхода для больных группы контроля (Рисунок 17): PaO_2/FiO_2 исходно – площадь под кривой 0,72 (95% ДИ 0,52-0,91), $p=0,062$, точка отсечения менее 160 мм рт ст, чувствительность 89%, специфичность 26%; PaO_2/FiO_2 на 3 день терапии – площадь под кривой 0,84 (95% ДИ 0,67-1,00), $p=0,003$, точка отсечения менее 140 мм рт ст, чувствительность 89%, специфичность 70%; PaO_2/FiO_2 на 5 день терапии – площадь под кривой 0,85 (95% ДИ 0,73-0,97), $p=0,0001$, точка отсечения менее 175 мм рт ст, чувствительность 93%, специфичность 55%.

Для больных группы Сурфактанта: PaO_2/FiO_2 на 5 день терапии – площадь под кривой 0,87 (95% ДИ 0,74-1,00), $p=0,009$, точка отсечения менее 175 мм рт ст, чувствительность 100%, специфичность 68%.

Для больных контрольной группы PaO_2/FiO_2 на 5 день терапии – площадь под кривой 0,80 (95% ДИ 0,61-1,00), $p=0,008$, точка отсечения менее 150 мм рт ст, чувствительность 89%, специфичность 61%. Фактор риска перевода в ОРИТ для больных обеих групп: PaO_2/FiO_2 на 5 день терапии – площадь под кривой 0,88 (95% ДИ 0,79-0,98), $p=0,0001$, точка отсечения менее 180 мм рт ст, чувствительность 91%, специфичность 60%.

Уровень D-димера на 5 день терапии может быть предиктором перевода в ОРИТ для больных обеих групп, площадь под кривой 0,83 (95% ДИ 0,61-1,00), $p=0,014$, точка отсечения более 2,3 $\mu g/mL$, чувствительность 88%, специфичность 92%. Уровень лимфоцитов на 5 день терапии может быть предиктором перевода в ОРИТ для больных обеих групп, площадь под кривой 0,77 (95% ДИ 0,58-0,95), $p=0,008$, точка отсечения менее 1,54 тыс/мкл, чувствительность 85%, специфичность 43%.

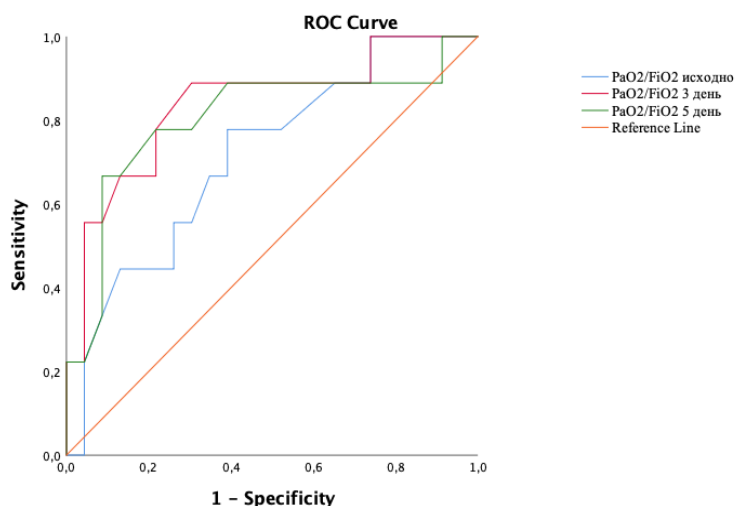


Рисунок 17 – ROC-кривая для фактора риска летального исхода для группы контроля

Анализ эффективности и безопасности применения нетакимаба у госпитализированных пациентов с COVID-19

Анализ по рекомендованным ВОЗ конечным точкам исследований при COVID-19 на 3-й день показал большую эффективность в группе нетакимаба по сравнению с контрольной группой (Таблица 4). Скорректированное отношение шансов 2,20 [0,89–5,42]), однако нижняя граница 95% доверительного интервала ниже 1, т.е. данные не достигли статистической значимости.

Таблица 4 – Оценка по 7-балльной порядковой шкале ВОЗ в 1-й и 3-й день терапии

	Нетакимаб, n=83	Контроль, n=88
Шкала ВОЗ при поступлении, n (%)	0	0
4, n (%)	31 (37)	27 (31)
5, n (%)	51 (61)	58 (66)
6, n (%)	1 (1)	3 (3)
Шкала ВОЗ, 3 день, n (%)	0	11
4, n (%)	39 (47)	22 (25)
5, n (%)	44 (53)	55 (62,5)

Примечание: Данные представлены как медиана [25–75-й перцентили] или абсолютные значения (проценты), р между группами рассчитано методом Манна-Уитни или χ^2 .

Введение нетакимаба способствовало заметному снижению уровня СРБ по сравнению с контрольной группой (29 [12–46] против 57 [46–79] мг/л, $p=0,0001$). Значимых различий в клинических исходах заболевания (необходимость НИВЛ и/или ИВЛ, перевод в ОРИТ и

летальность) не выявлено, хотя были отмечены уменьшение продолжительности госпитализации в группе нетакимаба (15 [11–19] против 16 [14–20] дней, $p=0,02$).

Анализ эффективности и безопасности применения неинвазивной респираторной поддержки у пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью вне отделения реанимации

До начала НИВЛ уровень PaO_2/FiO_2 составлял 164,0 (131,3–200,0) мм рт. ст. Режим СРАР был использован у 45 пациентов (давление устанавливали на уровне 10,0 (9,7–12,2) см H_2O). У 16 пациентов использовали режим PSV (давление на вдохе 20,0 (17,8–22,4) см H_2O и положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) 9,9 (9,8–10,3) см H_2O). Обследовано 297 пациентов с COVID-19 и гипоксемической ОДН, в итоговую группу, с учетом всех критериев включения и исключения, отобраны 61 пациент. Основные характеристики пациентов представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Демографические и клинические характеристики пациентов

	Все пациенты (n=61)	Успех НИВЛ (n=44)	Неудача НИВЛ (n=17)	p
Возраст, годы	62,0 (53,0-70,0)	61,0 (51,0-67,0)	68,0 (61,5-71,5)	0,018
Мужчины, n (%)	37 (60,7)	27 (61,4)	10 (58,8)	0,856
Индекс массы тела, кг/м ²	31,7 (28,9-35,2)	31,3 (28,9-35,0)	33,5 (28,6-36,1)	0,670
Дни от начала заболевания	12 (9-14)	12 (9-15)	12 (9-14)	0,840
Артериальная гипертензия, n (%)	29 (47,5)	21 (47,7)	8 (47,1)	0,856
Сахарный диабет, n (%)	8 (13,1)	5 (11,4)	3 (17,6)	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	3 (4,9)	2 (4,5)	1 (5,9)	
Хроническая болезнь почек, n (%)	2 (3,3)	1 (2,3)	1 (5,9)	
Прием ингибиторов АПФ или БРА, n (%)	18 (29,5)	14 (31,8)	4 (23,5)	0,364
Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или χ^2 .				

НИВЛ оказалась успешной у 44 из 61 пациента (72,1%), у 17 пациентов НИВЛ оказалась неудачной, пациентов переводили в ОРИТ, а затем интубировали трахею и начинали ИВЛ.

Причинами перевода на ИВЛ были снижение уровня сознания (11,8%), истощение (17,6%) и рефрактерная гипоксемия (70,6%). Среди 17 пациентов, получивших ИВЛ, умерли 15 (88,2%).

Все пациенты с успешным проведением НИВЛ были выписаны из больницы без необходимости кислородной поддержки. Пациенты, у которых НИВЛ оказалась неэффективной, были старше (68,0 (61,5-71,5) лет против 61,0 (51,0-67,0) лет, $p=0,018$), имели до НИВЛ более высокую частоту дыхания (26 (24-30) вдохов/мин против 24 (20-26)) вдохов/мин, $p=0,049$), $PaCO_2$ (36,0 (30,8-39,8) мм рт.ст. против 31,0 (29,4-33,8) мм рт.ст., $p=0,048$) и уровень D-димера (1,83 (1,27-12,5) против 0,88 (0,68-1,16) $\mu\text{g/mL}$, $p=0,002$). Летальность составила 24,6%. Продолжительность НИВЛ была короче в группе неудач НИВЛ – 3,0 (2,5-8,0) дня, чем в группе успеха НИВЛ 8,0 (6,3-11,0) дней ($p=0,003$). Различий по полу ни по какому параметру найдено не было.

Через 3 часа НИВЛ у больных с неудачей НИВЛ были более высокая минутная вентиляция (15,8 (12,9-17,7) л/мин против 12,9 (10,8-14,2) л/мин, $p=0,008$) и вентиляционный коэффициент (1,88 (1,43-2,37) против 1,38 (1,10-1,73), $p=0,005$).

С помощью ROC-анализа выявлены предикторы неудачи НИВЛ: D-димер до НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ, площадь под кривой ROC 0,82 (95% ДИ 0,64-1,00), $p=0,002$, чувствительность 82%, специфичность 80%, точка отсечения $> 1,20$ мкг/мл; SpO_2 до НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ, площадь под кривой ROC 0,72 (95% ДИ 0,57-0,87), $p=0,008$, чувствительность 94%, специфичность 25%, точка отсечения менее 80%.

Вентиляционный коэффициент через 3 часа от начала НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ. Площадь под кривой 0,73 (95% ДИ 0,60-0,86), $p=0,005$, чувствительность 100%, специфичность 41%, точка отсечения более 1,27. Минутная вентиляция через 3 часа от начала НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ. Площадь под кривой 0,72 (95% ДИ 0,57-0,87), $p=0,008$, чувствительность 88%, специфичность 43%, точка отсечения более 12 л/мин. Дыхательный объем через 3 часа от начала НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ. Площадь под кривой 0,78 (95% ДИ 0,64-0,91), $p=0,001$, чувствительность 88%, специфичность 43%, точка отсечения > 535 мл.

Алгоритм медикаментозной терапии и респираторной поддержки у пациентов с поражением легких, вызванным SARS-COV-2 вне отделения реанимации и интенсивной терапии

Алгоритм респираторной поддержки вне отделения реанимации и интенсивной терапии основан на клинико-лабораторных и инструментальных данных до и после начала НИВЛ, а также на выявленных предикторах эффективности терапии (Рисунок 18).



Рисунок 18 – Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий и тактики медикаментозной терапии и респираторной поддержки у пациентов с признаками системного воспаления и SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией вне отделения реанимации и интенсивной терапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По состоянию на сентябрь 2023 г. в России зарегистрированы 22 995 765 подтвержденных случаев заболевания COVID-19 и 399 999 случаев смерти от этого заболевания (в мире зарегистрированы 770 563 467 случаев заболевания COVID-19 и 6 957 216 случаев смерти) (по данным сайтов стопкоронавирус.рф., <https://covid19.who.int> на 13.09.23). К факторам риска тяжелого течения COVID-19 и осложнений у взрослых относят пожилой возраст, мужской пол, этническая принадлежность, наличие сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение, онкологические заболевания, иммунодефициты и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (Yang X., 2020). Помимо этих факторов, к основным факторам риска тяжести и смертности от COVID-19 также относятся лабораторные показатели, уровни провоспалительных цитокинов (Mulchandani R., 2021; Gao Y., 2020; Gao Y.D., 2021).

Нами описаны клинические и лабораторные признаки тяжести заболевания и предикторы исхода, к которым относятся как общепринятые данные (лейкоцитоз, лимфопения, высокий уровень СРБ, ЛДГ и ферритина), так и впервые выявленные (длительность заболевания до момента госпитализации, ЧДД, потребность в СРАР терапии, уровень SpO₂ на воздухе при поступлении, на 3 и 7 день госпитализации). Оценка данных показателей в динамике имеет значение не только в констатации тяжести состояния пациента в настоящий момент, но и для прогнозирования исхода и своевременной эскалации терапии. В проведенных нами исследованиях выявлены и проанализированы наиболее значимые и клинически применимые показатели состояния здоровья пациента, которые дают основания для изменения тактики терапии.

По нашим данным, у пациентов с COVID-19 при развитии системного воспаления и поражения легких назначение тоцилизумаба в первые семь дней от начала заболевания по сравнению с более поздним назначением может предотвратить необходимость эскалации респираторной поддержки и ускорить выздоровление. Насыщение гемоглобина кислородом (на воздухе) на 3 и 7 дни может быть критерием эффективности проводимой терапии.

Ряд данных могут косвенно подтвердить потенциальный терапевтический эффект циклоспорина А при SARS-CoV-2 инфекции. В некоторых исследованиях сообщается о низкой заболеваемости COVID-19 среди лиц, страдающих ревматическими заболеваниями (Komine M., 2022), или о лучшем прогнозе у реципиентов трансплантата почки (Rodriguez-Cubillo B., 2020). Иммуносупрессивное лечение на основе ИС может быть безопасным и эффективным для реципиентов трансплантата почки с диагнозом COVID-19 (Rodriguez-Cubillo B., 2020). Мы показали снижение летальности, необходимости лечения в ОРИТ, в респираторной и катехоламиновой поддержке пациентов, получивших дополнительно к тоцилизумабу или

олокизумабу и глюкокортикостероидам циклоспорин А в дозе 200 мг в сутки в течение семи дней. Пациенты группы циклоспорина имели 67%-ю вероятность более раннего выздоровления, чем пациенты группы сравнения (HR 2,0 (1,12-3,48), $p=0,018$).

Одним из факторов риска неблагоприятного исхода выявлен ИМТ более 30 кг/м² и возраст старше 58 лет. В обсервационном исследовании, опубликованном в 2024 году, среди 219 пациентов с COVID-19 в возрасте ≥ 70 лет (средний возраст 83 года, 53% мужчины) 39 пациентов имели ИМТ <20 кг/м², 73 имели ИМТ от 20 до 24,9 кг/м² и 107 имели ИМТ ≥ 25 кг/м². Установлена связь ИМТ < 20 кг/м² с более высоким риском летального исхода в течение одного года после выписки (отношение рисков (ОР) [95% ДИ 1,75 [1,00–3,05], $p = 0,048$), в то время как ИМТ ≥ 25 кг/м² не был связан с исходом (ОР 1,04 [0,64–1,69], $p = 0,9$).

Терапия НАС обеспечивает значительное улучшение параметров оксигенации и снижение СРБ, оценки по шкалам NEWS2 и Borg и снижает продолжительность госпитализации у пациентов с COVID-19. В исследуемой когорте пациентов нами выявлен предиктор вероятности применения НИВЛ – это возраст пациентов старше 57 лет, зависимости от НАС-терапии выявлено не было. Полученные нами данные согласуются с большинством исследований, проведенных за три года пандемии: НАС обладает противовоспалительной активностью, и может быть дополнительной терапией при отсутствии противопоказаний. Недавно опубликованный мета-анализ предполагает, что НАС может оказать положительное влияние на исход COVID-19, в частности, значительно снизить уровни СРБ и D-димера и значительно увеличить насыщение гемоглобина кислородом, что способствует снижению летальности (Alam M.S., 2023).

Использование сурфактанта у пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, на фоне неинвазивной вентиляции легких, приводит к благоприятным результатам, таким как улучшение оксигенации, снижение потребности в ИВЛ и переводе в отделение интенсивной терапии, более короткой продолжительности НИВЛ и меньшем пребывании в больнице, но не снижает летальность. Выявлены предикторы неблагоприятного исхода (летальности, потребности в ИВЛ, переводе в ОРИТ): PaO_2/FiO_2 исходно, на 3 и 5 дни терапии, уровень D-димера и лимфоцитов на 5 день терапии.

Назначение анти-ИЛ-17-терапии у пациентов с тяжелой формой COVID-19 было связано с улучшением клинических и лабораторных показателей, хотя существенного влияния на клинические результаты, включая летальность, мы не наблюдали.

Использование НИВЛ возможно при острой гипоксемической дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 вне отделений реанимации и интенсивной терапии и может рассматриваться как эффективное средство для улучшения оксигенации у пациентов, не реагирующих на кислородотерапию.

ВЫВОДЫ

1. Общая летальность пациентов с прогрессирующей SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией составила 6,7%. В группе пациентов моложе 59 лет летальность 1,1%, в группе старше 60 лет – 13,7%, $p=0,003$. У пациентов старше 60 лет предикторами летального исхода являются: при поступлении оценка по шкале NEWS2 более 7 баллов, потребность в кислородотерапии с потоком более 6 л/мин, степень поражения легких по данным КТ более 33%, уровень лимфоцитов менее 0,70 тыс/мкл и уровень сатурации по пульсоксиметру на воздухе менее 92%; на третий день после введения тоцилизумаба: оценка по шкале NEWS2 более 7 баллов; потребность в кислородотерапии с потоком более 7 л/мин; насыщение гемоглобина кислородом (на воздухе) < 90% на 3 день и < 86% на 7 день; а также уровень лимфоцитов менее 1,20 тыс/мкл.

2. У пациентов с COVID-19 при развитии системного воспаления и поражения легких назначение тоцилизумаба в первые семь дней от начала заболевания по сравнению с более поздним назначением препарата может предотвратить необходимость эскалации респираторной поддержки и ускорить выздоровление; продолжительность госпитализации меньше при раннем назначении препарата по сравнению с более поздним (10 [8,5-15] против 13,5 [10-18] дней, $p=0,020$). Каждый день задержки назначения тоцилизумаба при необходимости СРАР терапии на 3 день увеличивает риск неблагоприятного исхода в 18 раз (HR 18,24 (5,328-62,438), $p=0,001$).

3. Назначение циклоспорина А в дозе 200 мг в сутки в течение семи дней при прогрессировании поражения легких, несмотря на применение ИИЛ-6 и глюкокортикостероидов способствует снижению летальности, вероятности лечения в ОРИТ, необходимости в респираторной и катехоламиновой поддержке: вероятность раннего выздоровления у пациентов, получавших циклоспорин А, на 67% выше (HR 2 (1,12-3,48), $p=0,018$); летальность у пациентов, принимавших циклоспорин А в дополнение к ИИЛ-6 и глюкокортикостероидам при неэффективности этой комбинации, ниже, чем в группе сравнения (22 против 61%, соответственно, $p=0,001$).

4. Факторы риска летального исхода у пациентов при прогрессировании поражения легких, несмотря на применение ИИЛ-6 и глюкокортикостероидов, получивших дополнительную терапию циклоспорином А: возраст старше 58 лет, потребность в респираторной поддержке (СРАР) на 7 день после введения циклоспорина (11 день после ИИЛ-6), ИМТ выше 30 кг/м², сатурация по пульсоксиметру на воздухе накануне введения циклоспорина А ниже 86%, ЧДД на 7 день после введения циклоспорина более 22 в мин.

5. Терапия N-ацетилцистеином обеспечивает улучшение оксигенации (прирост SpO₂/FiO₂ на воздухе на 82% на 10 день терапии), снижение оценки по шкалам NEWS2 и Borg,

а также нормализует уровень СРБ в плазме крови и уменьшает продолжительность госпитализации у пациентов с COVID-19 (11 [10-12] дней против 13 [11-16] дней, $p=0,014$).

6. Использование сурфактанта-BL через небулайзер с вибрирующей пористой мембраной (mesh-небулайзер) на фоне неинвазивной вентиляции легких у пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией и острой дыхательной недостаточностью улучшает оксигенацию на 21% на 3 день терапии и на 24% на 5 день, снижает необходимость применения инвазивной вентиляции легких и перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, способствует более короткой продолжительности НИВЛ и длительности пребывания в больнице.

7. Выявлены предикторы композитного неблагоприятного исхода (летальности, потребности в ИВЛ, перевод в ОРИТ) в общей когорте пациентов: PaO_2/FiO_2 исходно менее 160 мм рт. ст., на третий день терапии менее 140 мм рт.ст., на пятый день терапии ингаляционным сурфактантом-BL менее 175 мм рт.ст., на пятый день терапии в группе контроля менее 150 мм рт.ст., в общей когорте пациентов уровень D-димера более 2,3 мкг/мл и лимфоцитов менее 1,54 тыс/мкл на 5 день.

8. Терапия анти-ИЛ-17 препаратом нетакимаб связана с клинически значимыми улучшениями по шкале ВОЗ, снижением воспалительных биомаркеров и улучшением уровня оксигенации без значительных побочных эффектов.

9. Предиктором высокой вероятности применения неинвазивной вентиляции легких в общей когорте пациентов является возраст старше 57 лет. Частота эффективности НИВЛ вне ОРИТ составила 72,1%. Предикторами неудачи НИВЛ являются до начала НИВЛ: уровень D-димера $>1,20$ мкг/мл и SpO_2 менее 80%; через 3 часа после начала НИВЛ: вентиляционный коэффициент более 1,27, минутная вентиляция более 12 л/мин, дыхательный объем > 535 мл.

10. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, тактики медикаментозной терапии и респираторной поддержки у пациентов с прогрессирующей SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией на дореанимационном этапе является эффективным, безопасным и индивидуализированным методом прогнозирования развития тяжелого течения заболевания и своевременной пошаговой эскалации терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведенных исследований нами сформулированы следующие практические рекомендации для диагностики и выбора тактики лечения SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии:

1. На первом этапе диагностики (при поступлении) всем пациентам необходимо оценить и мониторировать в динамике частоту дыхательных движений, температуру тела,

уровень сатурации по пульсоксиметру на воздухе, баллы по шкале NEWS2, потребность в кислородотерапии, степень поражения легких по данным КТ, уровень лимфоцитов, D-димера. При потребности в НИВЛ дополнительно необходим динамический мониторинг вентиляционного коэффициента, минутной вентиляции, дыхательного объема.

2. Назначение тоцилизумаба в первые семь дней от начала заболевания пациентам с прогрессирующей SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией на дореанимационном этапе лечения предотвращает необходимость эскалации респираторной поддержки и ускоряет выздоровление.

3. При проведении СРАР терапии 3 дня и более показано назначение тоцилизумаба для снижения риска неблагоприятного исхода (эскалации респираторной поддержки, смерти).

4. Эскалация респираторной поддержки при снижении насыщения гемоглобина кислородом (на воздухе) на 3 день терапии до 90% или на 7 день терапии до 86%.

5. Ни один лабораторный маркер не может быть критерием выбора для назначения терапии тоцилизумабом.

6. У пациентов старше 60 лет предикторами летального исхода могут быть: при поступлении оценка по шкале NEWS2 более 7 баллов, потребность в кислородотерапии с потоком более 6 л/мин, степень поражения легких по данным КТ более 33%, уровень лимфоцитов менее 0,70 тыс/мкл и уровень сатурации по пульсоксиметру на воздухе менее 92%; на третий день после введения тоцилизумаба: оценка по шкале NEWS2 более 7 баллов; потребность в кислородотерапии с потоком более 7 л/мин; а также уровень лимфоцитов менее 1,20 тыс/мкл.

7. Циклоспорин А в дозе 200 мг в сутки в течение семи дней в дополнение к ИИЛ-6 и глюкокортикостероидам способствует снижению летальности, вероятности лечения в ОРИТ, необходимости в респираторной и катехоламиновой поддержке.

8. Предикторами летального исхода у пациентов, получавших циклоспорин А в дополнение к ИИЛ-6 и глюкокортикостероидам могут быть: возраст старше 58 лет, потребность в респираторной поддержке (СРАР) на 7 день после введения циклоспорина (11 день после ИИЛ-6), ИМТ выше 30 кг/м², сатурация по пульсоксиметру на воздухе накануне введения циклоспорина А ниже 86%, ЧДД на 7 день после введения циклоспорина более 22 в мин.

9. N-ацетилцистеин обеспечивает значительное улучшение параметров оксигенации, снижение СРБ, оценок по шкалам NEWS2 и Borg и снижает продолжительность госпитализации.

10. Ингаляционный сурфактант у пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19 на фоне НИВЛ способствует улучшению оксигенации, снижению потребности в ИВЛ и

переводе в ОРИТ, более короткой продолжительности НИВЛ и меньшем пребывании в больнице, но не снижает летальность.

11. Назначение анти-ИЛ-17 приводит к клинически значимым улучшениям по шкале ВОЗ, снижению воспалительных биомаркеров и улучшению уровня оксигенации без значительных побочных эффектов.

12. Высокая вероятность применения НИВЛ в общей когорте пациентов с прогрессирующей SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией является возраст старше 57 лет.

13. НИВЛ возможно проводить при острой гипоксемической дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 вне отделений реанимации и интенсивной терапии и может рассматриваться как эффективное средство для улучшения оксигенации у пациентов, нуждающихся в кислородотерапии более 6 л/мин.

14. Предикторами неудачи НИВЛ могут быть данные до начала НИВЛ: уровень D-димера более 1,20 мкг/мл и SpO₂ менее 80%; через 3 часа после начала НИВЛ: вентиляционный коэффициент более 1,27, минутная вентиляция более 12 л/мин, дыхательный объем более 535 мл.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19 / S.Avdeev, S.Moiseev, M.Brovko, A. Yavorovskiy, K. Umbetova, L. Akulkina, N.Tsareva, **Z. Merzhoeva**, V. Gainitdinova, V. Fomin// *Allergy*. – 2020. – Vol. 75(10). – P. 2703–2704.

2. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии / А.Е. Баутин, С.Н. Авдеев, А.А. Сейлиев, М.В. Швечкова, **З.М. Мержоева**, Н.В. Трушенко, А.П. Семенов, К.Б. Лапшин, О.А. Розенберг// *Туберкулез и болезни легких*. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 6–12. [**Scopus**]

3. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе / С.Н. Авдеев, Н.А. Царева, **З.М. Мержоева**, Н.В. Трушенко, А.И. Ярошецкий // *Пульмонология*. – 2020. –Т. 30, № 2. – С. 151–163.

4. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19 / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.В. Моисеев, С.Н. Авдеев, А.Г. Яворовский, М.Ю. Бровко, К.Т. Умбетова, В.А. Алиев, Е.Л. Буланова, И.Б. Бондаренко, О.С. Волкова, В.В. Гайнитдинова, Т.Ю. Гнеушева, К.В. Дубровин, В.А. Капустина, В.В. Краева, **З.М. Мержоева**, Г.С.Нуралиева, П.В. Ногтев, В.В. Панасюк, М.Е. Политов, А.М. Попов, Е.Н. Попова, Н.А.

Распопина, В.В. Рояк, Ю.Д. Сорокин, Н.В. Трушенко, Е.Ю. Халикова, Н.А. Царева, С.Ю. Чикина, Н.В. Чичкова, Л.А. Акулкина, Н.М. Буланов, Л.А. Ермолова, А.С. Зыкова, А.А. Китбальян, А.С. Моисеев, А.П. Потапов, Е.А. Тао, В.И. Шоломова, А.А. Щепалина, А.А. Яковлева // *Терапевтический архив*. – 2020. – № 92 (11). – С. 17–23.

5. Anti-IL-17 monoclonal antibodies in hospitalized patients with severe COVID-19: A pilot study / S.N. Avdeev, N.V. Trushenko, N.A. Tsareva, A.I. Yaroshetskiy, **Z.M. Merzhoeva**, G.S. Nuralieva, G.V. Nekludova, S.Y. Chikina, T.Y. Gneusheva, O.A. Suvorova, A.E. Shmidt // *Cytokine*. – 2021. – Vol. 146 – P. 155627. [**Scopus**]

6. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome / S.N. Avdeev, N.V. Trushenko, S.Yu. Chikina, N.A. Tsareva, **Z.M. Merzhoeva**, A.I. Yaroshetskiy, V.I. Sopova, M.I. Sopova, O.A. Rosenberg, R.T. Schermuly, D. Kosanovic// *Respir Med*. – 2021. – Vol. 185 – P. 106489. [**Scopus**]

7. How can we predict the failure of awake proning in acute hypoxemic respiratory failure associated with COVID-19? / S.N. Avdeev, A.I. Yaroshetskiy, G.S. Nuralieva, **Z.M. Merzhoeva**, N.V. Trushenko// *Am J Emerg Med*. – 2021. – Vol. 56. – P. 298–299.

8. Images in Emergency Medicine: Pain, swelling and blue discoloration of right hand in a COVID-19 patient / S.N. Avdeev, G.V. Nekludova, N.A. Tsareva, A.I. Yaroshetskiy, **Z.M. Merzhoeva**, G.S. Nuralieva, N.V. Trushenko // *Ann Emerg Med*. – 2021. – Vol. 77(6). – P. 650–657.

9. N-acetylcysteine for the treatment of COVID-19 among hospitalized patients / S.N. Avdeev, V.V. Gainitdinova, **Z.M. Merzhoeva**, Z.G. Berikkhanov// *J Infect*. – 2021. – Vol. 84(1). – P. 94–118.

10. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19 / S.N. Avdeev, A.I. Yaroshetskiy, N.A. Tsareva, **Z.M. Merzhoeva**, N.V. Trushenko, G.V. Nekludova, S.Y. Chikina// *Am J Emerg Med*. – 2021. – Vol. 39. – P. 154–157. [**Scopus**]

11. N-ацетилцистеин в комплексном лечении COVID-ассоциированной пневмонии / С.Н. Авдеев, В.В. Гайнитдинова, **З.М. Мержоева**, З.Г-М. Берикханов, И.В. Медведева, Т.Л. Горбачева// *РМЖ*. – 2021. – № 3. – С. 13–18.

12. Recombinant tissue plasminogen activator treatment for COVID-19 associated ARDS and acute cor pulmonale / D. Kosanovic, A.I. Yaroshetskiy, N.A. Tsareva, **Z.M. Merzhoeva**, N.V. Trushenko, G.V. Nekludova, R.T. Schermuly, S.N. Avdeev// *Int J Infect Dis*. – 2021. – Vol. 104. – P. 108–110.

13. Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии / В.В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев, **З.М. Мержоева**, З.Г-

М. Берикханов, И.В. Медведева, Т.Л. Горбачева// **Пульмонология**. – 2021. – № 31(1). – С. 21–29. [Scopus]

14. Potential for the lung recruitment and the risk of lung overdistension during 21 days of mechanical ventilation in patients with COVID-19 after noninvasive ventilation failure: the COVID-VENT observational trial / A.I. Yaroshetskiy, S.N. Avdeev, M.E. Politov, P.V. Nogtev, V.G. Beresneva, Y.D. Sorokin, V.D. Konanykhin, A.P. Krasnoshchekova, **Z.M. Merzhoeva**, N.A. Tsareva, N.V. Trushenko, I.A. Mandel, A.G. Yavorovskiy// **ВМС Anesthesiology**. – 2022. – Vol. 22(1). – P. 59. [Scopus]

15. Влияние раннего назначения тоцилизумаба на прогрессирование дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 / **З.М. Мержоева**, А.И. Ярошецкий, С.А. Савко А.П. Краснощекова, И.А. Мандель, Н.А. Царева, Н.В. Трушенко, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев// **Пульмонология**. – 2023. – № 33 (4). – С. 472–480. [Scopus]

16. Применение циклоспорина А у пациентов с COVID-19 при неэффективности первичной иммуносупрессии: ретроспективное когортное псевдорандомизированное исследование / **З.М. Мержоева**, А.И. Ярошецкий, С.А. Савко А.П. Краснощекова, И.А. Мандель, Н.А. Царева, Н.В. Трушенко, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев// **Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова**. – 2023. – № 4. – С. 125–138. [Scopus]

17. Полостные образования легких при COVID-19-ассоциированной пневмонии / З.М. Берикханов, С.Н. Авдеев, Г.В. Неклюдова, **З.М. Мержоева**, С.А.Пономарь, М.С. Гольцева // **Хирургия. Журнал им.Н.И. Пирогова**. – 2024. – № 6. – С. 28– 35. [Scopus]

18. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у пациентов с коронавирусной инфекцией на дореанимационном этапе / **З.М. Мержоева**, А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Н.В. Трушенко, Г.С. Нуралиева, В.В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев// **Медицинский совет**. – 2025. – № 19 (9). – С. 92–99. [Scopus]

19. Оценка эффективности и безопасности применения ингибитора интерлейкина-17 у госпитализированных пациентов с COVID-19 / **З.М. Мержоева**, А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Н.В. Трушенко, Г.С. Нуралиева, И.А. Мандаль, В.В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев// **Consilium Medicum**. – 2025. – № 27(3). – С. 149–152.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину

ДО – дыхательный объем

ИИЛ-6 – ингибитор интерлейкин-6

ИЛ-6- интерлейкин-6

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

РП – респираторная поддержка

см вод.ст. – сантиметр водного стола (1 см вод. ст. = 1 мбар)

CPAP – continuous positive airway pressure

APACHE II – шкала оценки тяжести состояния по физиологическим параметрам и статусу хронических заболеваний

AUROC – Area Under Receiver Operator Curve – площадь под характеристической кривой

EtCO₂ – конечно-экспираторная концентрация углекислого газа

FiO₂ – инспираторная фракция кислорода

НАС – N-ацетилцистеин

NEWS2 – National Early Warning Score, шкала раннего реагирования

PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметра