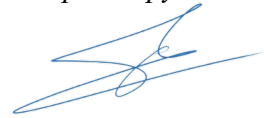


*На правах рукописи*



**Бычинин Михаил Владимирович**

**Оптимизация лечебно-диагностической тактики у пациентов с тяжелыми формами  
COVID-19**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук

Клыпа Татьяна Валерьевна

**Официальные оппоненты:**

**Попугаев Константин Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе

**Журавель Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, научное отделение анестезиологии, заведующий отделением

**Пырегов Алексей Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр», заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «28» марта 2024 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.30. при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.

Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 101000, г. Москва,

Сверчков переулок, д. 5

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеки ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Бабунашвили Автандил Михайлович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Пандемия COVID-19 (Coronavirus disease 2019) в 2020-22гг. потребовала огромных усилий от мирового медицинского сообщества. В первую очередь, резко возросло количество пациентов, нуждающихся в госпитализации, в том числе, и в отделения интенсивной терапии, что сопровождалось высокой потребностью в проведении искусственной вентиляции легких и большой летальностью. Несомненно, появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием квалифицированной медицинской помощи на всех этапах лечения.

Описание клинической характеристики пациентов с COVID-19 стало одной из первых задач в изучении болезни, поставленной перед специалистами во всем мире в период пандемии. У 80% пациентов заболевание характеризуется легким или среднетяжелым течением и ассоциируется с внутрибольничной летальностью от 7% до 15% (B. Nowak et al., 2020; Y. Feng et al., 2020). Большинство работ в литературе посвящено описанию клинико-лабораторной характеристики у пациентов данных категорий (F. Zhou et al., 2020; Q. Ruan et al., 2020). Однако у 20% развивается тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19, которое проявляется органной дисфункцией с наиболее частым вовлечением легких - от формы вирусной пневмонии до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (M. Ackermann et al., 2020; I. Wijaya et al., 2020). Лечение таких пациентов происходит в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и в 75%-100% наблюдений сопровождается необходимостью в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (S. J. Tzotzos et al., 2020). Показатели смертности варьируются в различных странах и клиниках, но в целом, они остаются высокими в группе пациентов в критическом состоянии, у которых развивается тяжелая дыхательная недостаточность и требуется проведение ИВЛ [B. Nowak et al., 2020; F. Zhou et al., 2020; I. Wijaya et al., 2020]. Изучение клинико-лабораторных особенностей данной категории пациентов является важной задачей, поскольку ее решение позволит уже на начальных этапах заболевания выделить группу риска тяжелого течения и интенсифицировать лечебный процесс.

Во всем мире пандемия COVID-19 характеризовалась волнообразным сценарием, и каждая из волн заболеваемости имела свои вновь возникающие отличительные черты (C. S. Whyte et al., 2020; M. Vinceti et al., 2021). Такие интервалы пандемии отличались особенностями течения инфекционного процесса и тяжестью исходов во временном промежутке, что теоретически связывают как с мутациями вируса, так и с эпидемиологическим процессом в целом и меняющейся тактикой лечения COVID-19 D. (M. Meschiari et al., 2022; K. G. Zirpe et al., 2014).

Знания о вариабельности течения вирусной пандемии могут иметь большое значение для понимания особенностей заболевания и разработки дальнейшей тактики оказания медицинской помощи в подобных ситуациях. Важно отметить, что определенные отличия в течении COVID-19 в период «волн» пандемии были отмечены в различных странах и регионах (M. Meschiari et al., 2022; P. Goyal et al., 2022; F. A. Zeiser et al., 2020). Протоколы ведения данной категории больных также несколько различались в разных странах и даже отдельных клиниках. Нужно отметить, что в Российской Федерации нет работ, содержащих сравнительную оценку пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ в первую и вторую волну пандемии, что также во многом обуславливает актуальность данного исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

На начальном этапе заболевания COVID-19 только по клинической картине трудно предсказать дальнейшее течение болезни. Симптомы COVID-19 могут быть невыраженными и не соответствовать тяжести заболевания и серьезности прогноза (G. Onder et al., 2020; K. Liu M 2020; A. Yu et al., 2020). Поэтому выявление ранних предикторов летальности и потребности в ИВЛ при поступлении в ОРИТ приобретает особую значимость, позволяя правильно распределять человеческие и технические ресурсы, а проведенные ранние лечебно-профилактические меры могут улучшить прогноз заболевания. В литературе большинство работ посвящено факторам развития тяжелого течения и предикторам госпитализации в ОРИТ (Y. Feng et al., 2020; S. Richardson et al., 2020; C. Wu et al., 2020), в то время как у пациентов в ОРИТ эта тема освещена недостаточно, и совсем не изучена у пациентов, госпитализированных в инфекционные стационары Российской Федерации. Учитывая отсутствие тщательно проверенных шкал прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, актуальным является создание модели для прогнозирования летальности в ОРИТ и необходимости в ИВЛ, которые можно было бы применить уже при поступлении больного в ОРИТ с использованием набора исходных данных.

С самого начала пандемии сообщалось о высокой частоте тромботических осложнений среди пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Однако частота данных осложнений значительно варьирует по данным литературы (F. A. Klok et al., 2020; J. F. Llitjos et al., 2020), что связано как с различными подходами их диагностике, так и протоколами профилактики. Значимость D-димера как маркера тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 описана во многих публикациях (H. N. Yu et al., 2020; L. Zhang et al., 2020), однако его специфичность у пациентов в ОРИТ низкая (M. A. Crowther et al., 2005). Роль других

лабораторных маркеров повышенного риска тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 изучена недостаточно (E. E. Ladikou et al., 2020). В связи с этим, существует необходимость в изучении факторов риска развития данных осложнений, частоты их развития и возможностей профилактики, а также изучения влияния тромботических и геморрагических осложнений на исход заболевания.

Нозокомиальная инфекция у пациентов в ОРИТ является фактором риска неблагоприятного исхода (S. Dasgupta et al., 2015). По литературным данным частота суперинфекции у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 варьирует от 3,6 до 7%, у пациентов с тяжелым течением может достигать 24% (L. Lansbury et al., 2020; J. S. Musuuza et al., 2021), данные о частоте суперинфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением, госпитализированных в ОРИТ инфекционного стационара Российской Федерации, в литературе не представлены. Определение локального бактериологического “пейзажа” является одной из приоритетных задач, решение которой позволит адекватно проводить эмпирическую противомикробную терапию у пациентов крайне высокого риска.

Результатами ряда исследований, проведенных у пациентов в ОРИТ, продемонстрировано, что недостаточность витамина D ассоциируется с повышенным риском развития неблагоприятных исходов, таких как высокая летальность, органная недостаточность, длительность ИВЛ, увеличение частоты вентилятор-ассоциированной пневмонии и развитием сепсиса (A. Panares et al., 2020). Распространенность гиповитаминоза D в Российской Федерации у пациентов с COVID-19 изучена недостаточно (Т. Л. Каронова и соавт., 2020), и совсем не изучена у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (М. В. Бычинин и соавт., 2021). Применение витамина D в рамках лечения пациентов с COVID-19 обсуждается с самого начала развития пандемии. Большинство работ по изучению эффективности витамина D было проведено у пациентов с легким и среднетяжелым течением болезни (S. R. Varikasuvu et al., 2022). Эффективность витамина D у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, не изучена.

Другим потенциально перспективным методом лечения могло быть использование ингаляционного сурфактанта. Обоснованием для применения сурфактанта в комплексе лечения пациентов с дыхательной недостаточностью являлось то, что для многих респираторных вирусов, включая SARS-CoV-2, мишенью являются альвеолоциты, гибель которых сопровождается выраженным снижением синтеза легочного сурфактанта (А. В. Аверьянов и соавт., 2020). Наличие вторичного дефицита легочного сурфактанта в патогенезе тяжелой пневмонии и ОРДС было патофизиологическим обоснованием применения препаратов ингаляционного сурфактанта в комплексной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19.

Дексмететомидин является одним из основных препаратов для седации у пациентов в ОРИТ. В дополнение к седативным свойствам данного препарата, было выявлено, что дексмететомидин обладает противовоспалительным действием (Y. Ohta et al., 2021), органопротективным (J. Gu et al., 2011) и антиоксидантным действием (X. Y. Zhang et al., 2012), снижает частоту развития делирия (J. Flükiger et al., 2017) и обладает анальгетическим действием (S. Arumugam et al., 2017). Данные механизмы действия дексмететомидина позволяют рассматривать его в рамках адьювантной терапии у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. Его влияние на результаты лечения пациентов с тяжелым течением ранее исследовано не было.

Таким образом, изучение характеристики пациентов с тяжелыми формами COVID-19 и ассоциированных с болезнью осложнений является первоочередной задачей. Результаты данных исследований позволят создать модель прогнозирования неблагоприятных исходов в условиях пандемии и оптимизировать терапевтические и диагностические стратегии, при этом будут способствовать улучшению исходов и рациональному использованию ресурсов.

### **Цель исследования**

Изучить особенности тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 и на основании этого оптимизировать лечебно-диагностическую тактику у данной категории пациентов в ОРИТ.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-лабораторную характеристику группы пациентов с тяжелым течением и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ.
2. Определить факторы риска и создать прогностическую модель неблагоприятного исхода у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ.
3. Сравнить клинико-лабораторную характеристику пациентов первой и второй волн пандемии COVID-19, поступивших в ОРИТ.
4. Изучить распространенность гиповитаминоза D и его прогностическую значимость у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ.
5. Изучить структуру тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ.
6. Установить этиологию и частоту внутрибольничной инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ.

7. Изучить эффективность и безопасность адьювантной терапии тяжелого течения: холекальциферол, дексмететомидин, сурфактант.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в Российской Федерации комплексно изучена клиническая характеристика пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ.

Впервые в отечественной практике выявлены предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19.

Впервые в клинической практике оценена распространенность гиповитаминоза D у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Впервые в Российской Федерации проведена сравнительная клинико-лабораторная оценка групп пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ во время первой и второй волн пандемии.

Изучена структура и этиология суперинфекции у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ.

Впервые в отечественной практике определена частота и структура тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Впервые в мире оценена эффективность и безопасность использования холекальциферола у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ.

Впервые в клинической практике доказана эффективность терапии ингаляционного сурфактанта у пациентов с дыхательной недостаточностью, вызванной SARS-CoV-2.

Впервые изучена эффективность применения дексмететомидина у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявлены наиболее характерные клинико-лабораторные особенности пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 при госпитализации в ОРИТ.

Полученные данные об исходном уровне витамина D продемонстрировали выраженную распространенность гиповитаминоза D среди пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ.

Определено, что тяжелый дефицит витамина D ассоциируется с повышенной летальностью.

У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 определены факторы риска неблагоприятного исхода, на основании которых создана модель прогнозирования летального исхода и вероятности проведения ИВЛ у пациентов при поступлении в ОРИТ.

Выявленные различия в клинико-лабораторных данных, терапевтических подходах, исходах заболевания у пациентов первой и второй волн пандемии позволили лучше изучить вариабельность течения COVID-19.

Продемонстрированная высокая частота тромботических осложнений у пациентов при поступлении в ОРИТ определяет необходимость проведения фармакологической профилактики данных осложнений в лечебных режимах уже при госпитализации в стационар. Назначение антикоагулянтов в повышенных дозировках у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 может сопровождаться геморрагическими осложнениями и требует регулярного мониторинга системы гемостаза.

Доказано, что наиболее частыми нозокомиальными осложнениями у пациентов в ОРИТ являются поздняя вентилятор-ассоциированная пневмония и инфекция кровотока, вызванные мультирезистентными возбудителями. Исходя из этого, целесообразно начинать эмпирическую антибактериальную терапию, основываясь на динамике уровня прокальцитонина, и осуществлять регулярный локальный микробиологический мониторинг.

Продемонстрировано, что терапия холекальциферолом приводит к повышению субпопуляций лимфоцитов, сопровождается статистически недостоверным снижением летальности у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Определено, что терапия ингаляционным сурфактантом у пациентов с тяжелым течением COVID-19, сопровождается уменьшением степени дыхательной недостаточности и частотой проведения ИВЛ.

Проведенный анализ эффективности и безопасности дексмететомидина позволяет сделать заключения о целесообразности его использования у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование базировалось на анализе работ отечественных и зарубежных авторов в областях реаниматологии, анестезиологии, интенсивной терапии, инфекционных болезней и пульмонологии, что служило методологической и теоретической основой исследования. Проведение и изложение материала включало в себя применение общенаучных подходов. При рассмотрении лечебно-диагностических подходов у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 использовались системно-структурные, описательные и



статистические методы. Эффективное применение этих методов, а также анализ клинического и статистического материала обеспечили объективность полученных результатов и выводов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациента с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии необходимо проведение стратификации риска неблагоприятного исхода для инициации раннего патогенетического лечения.
2. Неблагоприятный исход чаще возникает у пациентов пожилого и старческого возраста с дыхательной недостаточностью, лимфопенией менее  $0,6 \times 10^9/\text{л}$  и уровнем прокальцитонина более 0,24 нг/мл. Тяжелый дефицит витамина D (менее 10 нг/мл) у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 ассоциируется с повышенной летальностью.
3. Вентилятор-ассоциированная пневмония и инфекция кровотока, вызванные грамотрицательным полирезистентными бактериями, являются распространенными инфекционными осложнениями у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и сопряжены с ростом внутрибольничной летальности. Мониторинг прокальцитонина должен регулярно проводиться для диагностики бактериальной инфекции.
4. Тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 у пациентов в ОРИТ сопровождается развитием высокой частоты тромбозов в системе глубоких и поверхностных вен нижних конечностей. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей должно рутинно проводиться всем больным при поступлении в ОРИТ и в динамике.
5. Проведение терапии холекальциферолом повышает уровень субпопуляции лимфоцитов и способствует снижению С-реактивного белка у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.
6. У пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, которым проводится высокопоточная инсуффляция кислородом, использование ингаляционного сурфактанта должно рассматриваться в качестве компонента терапии легочного поражения.
7. Дексметомидин может безопасно использоваться в ОРИТ у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности пунктам 4, 5, 10, 13.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Обоснованность и достоверность научных положений определяется достаточным объемом проведенных исследований, применяемыми современными информативными методами исследования.

Сформулированные задачи соответствуют цели исследования. Результаты исследования, положения, выводы и практические рекомендации аргументированы фактическим материалом и анализом полученных данных.

Основные положения работы доложены на ежегодной межрегиональной научно-практической конференции «Современные трансфузиологические технологии для медицинской практики. Год 2020: уроки пандемии» (Москва, 2020 г.), на 33-ем Европейском конгрессе по интенсивной медицине (Digital, 2020 г.), на научно-практической веб-конференция «Универсальные алгоритмы реабилитации пациентов, перенесших тяжелую острую респираторную инфекцию на примере COVID-19» (2021 г.), на Международной научно-практической конференции Минобороны «Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (Москва, 2021 г.), 34-ом Европейском конгрессе по интенсивной медицине (Digital, 2021 г.), на XXIII Всероссийской конференции "Жизнеобеспечение при критических состояниях" (Москва, 2021 г.), на XIX съезд Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (Москва, 2021 г.), на X Балтийский форум "Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии" (2021 г.), на Школе Российского Общества Хирургов (Он-лайн, 2022 г.).

Апробация диссертации состоялась 6 июня 2023г на заседании ученого совета ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, протокол № 64.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Основные выводы и практические рекомендации диссертации использовались в повседневной клинической работе ФГБУ ФНКЦ ФМБА России во время пандемии COVID-19. Исследование, посвященное изучению эффективности ингаляционного сурфактанта у пациентов с COVID-19, послужило основанием включить ингаляционный сурфактант в схему лечения пациентов с COVID-19 в рекомендации «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Основные положения диссертации внедрены в учебный процесс и включены в материалы лекций и практических занятий для ординаторов и аспирантов кафедры анестезиологии и реаниматологии Академии последипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

## **Личный вклад автора**

Вклад автора диссертационной работы заключается в самостоятельном определении направления научной работы, формулировке цели, задач и плана исследования. Осуществляя лечебную деятельность, непосредственно принимал участие в практической реализации поставленных задач (набор пациентов, клиническое обследование, лечение пациентов, оценка результатов, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, обсуждение результатов в научных публикациях и их внедрение в практику). Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

## **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 23 печатные работы, в том числе: 14 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed; 6 статей в иных изданиях; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 254 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, алгоритма, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, условных обозначений и списка литературы, включающего 284 источников, из которых 36 отечественных и 248 зарубежных. Текст диссертации проиллюстрирован 46 таблицами и 17 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование выполнено на базе ОРИТ ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в периоды перепрофилирования центра в инфекционный стационар по лечению больных с COVID-19 (6 апреля по 1 июля 2020 года, с 1 октября по 23 февраля 2021 год и с 21 июня по 29 июля 2021 года) и носит смешанный ретроспективно-перспективный характер.

В ретроспективную часть исследования включены 543 пациента, из них было 283 мужчин и 260 женщин в возрасте от 19 лет до 97 лет (медиана возраста 48 лет), госпитализированных в ОРИТ по поводу тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19. Протокол ретроспективного исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (протокол заседания №5 от 3 июня 2020 г.)

В проспективную часть исследования включены 106 пациентов (53 мужчины, 53 женщины) с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в возрасте от 28 лет до 95 лет (медиана - 66 лет). Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (протокол № 4 от 28.04.2020) и зарегистрирован на сайте <http://www.clinicaltrials.gov> под номером NCT05092698 (дата первой регистрации 25.10.2021).

#### **Дизайн и этапы ретроспективного исследования:**

В соответствии с поставленными задачами ретроспективное исследование состояло из 6 частей:

1. Изучение клинико-лабораторной характеристики пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (Исследование 1):

а) Определение факторов риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19;

б) Сравнение характеристик пациентов первой и второй волн пандемии COVID-19, госпитализированных в ОРИТ;

2. Изучение распространенности гиповитаминоза D и его прогностической значимости у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (Исследование 2).

3. Изучение структуры тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ (Исследование 3).

4. Установление этиологию и частоту внутрибольничной инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ (Исследование 4).

5. Изучение эффективности и безопасности адъювантной терапии тяжелого течения COVID-19: дексметомидин (Исследование 5).

6. Изучение эффективности и безопасности адъювантной терапии тяжелого течения COVID-19: ингаляционный сурфактант (Исследование 6)

#### **Характеристика пациентов исследования 1.**

В исследования по изучению клинико-лабораторной характеристики пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, выявлению предикторов неблагоприятного исхода и сравнению пациентов первой и второй волны *были включены все пациенты* с COVID-19, госпитализированные в ОРИТ для лечения и обследования.

*Критериями исключения были:* нахождение пациента в ОРИТ менее 12 часов, отсутствие в истории болезни стандартных лабораторных или инструментальных данных, выполненных при поступлении в ОРИТ.

Критериям включения в общей сложности соответствовало 829 наблюдений, из них критериям исключения - 286 наблюдений. Таким образом, представленные в диссертационной работе наблюдения основаны на анализе 543 пациентов (200 пациентов первой волны и 343 пациента второй волны).

У всех пациентов регистрировали демографические данные, наличие сопутствующей патологии, клинические характеристики и методы терапии. Согласно рекомендациям «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 5 от 08.04.2020; версия 6 от 28.04.2020; версия 7 от 03.06.2020; версия 9 от 26.10.2020; версия 10 от 08.02.2021) проводили стандартное лабораторное обследование: общий (клинический) анализ крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин, альбумин, лактат, лактатдегидрогеназа, тропонин, ферритин), С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, протромбиновое отношение, фибриноген, D-димер), а также газовый состав артериальной крови ( $pO_2$  и  $pCO_2$ ). Регистрировали данные инструментальных исследований, выполненные при поступлении пациента в ОРИТ (компьютерная томография органов грудной клетки, дуплексное сканирование вен нижних конечностей и трансторакальное эхокардиографическое исследование), исходы (летальность в ОРИТ, продолжительность пребывания в ОРИТ, продолжительность пребывания в клинике, частота и длительность ИВЛ, случаи применения почечно-заместительной терапии и применения вазопрессоров).

### **Характеристика пациентов исследования 2.**

В данное ретроспективное исследование, целью которого было определение распространенности гиповитаминоза D у пациентов в ОРИТ и его взаимосвязи с исходом COVID, было включено 103 пациента (53 мужчин, 50 женщины) в возрасте от 28 до 95 лет (медиана - 67 лет) и индексом массы тела 27,7 (23,1 – 31,3)  $кг/м^2$ , у которых было выполнено определение 25-гидроксивитамина D (25(OH)D).

У пациентов данного исследования дополнительно к стандартному лабораторному обследованию было проведено определение субпопуляций лимфоцитов - натуральные киллеры (НК клетки), натуральные киллерные Т-лимфоциты (НКТ клетки). НК-лимфоциты с фенотипом CD3-CD16<sup>++</sup>56<sup>+</sup> - это популяция больших гранулярных лимфоцитов, которая характеризуется

способностью лизировать клетки-мишени, инфицированные вирусами. Натуральные Т-клетки-киллеры (NKT) представляют собой популяцию Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD16+CD56+, обладающих свойствами как NK клеток, так и Т-клеток.

### **Характеристика пациентов исследования 3.**

В ретроспективное исследование, целью которого было определение частоты и структуры тромботических и геморрагических осложнений, а также факторов риска их развития, было включено 442 пациента (234 мужчин, 208 женщин) с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в возрасте от 33 лет до 77 лет (медиана - 68 лет).

У включенных в исследование пациентов оценивали факт развития тромботических осложнений (тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбозы глубоких и поверхностных вен, тромбозы периферических и мезентериальных артерий, инфаркт миокарда, инсульт) и любых геморрагических осложнений.

Для углубленного изучения системы гемостаза у первых 53 пациентов второй волны данного исследования дополнительно к стандартным лабораторным показателям определяли уровни металлопротеиназы ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs), протеинов С и S, антигена фактора фон Виллебранда (АФВ), антитромбина III (АТ III) в 1-е и 7-е сутки пребывания в ОРИТ, проводили определение показателей тромбоэластографии: R (reaction time) — время реакции; k (kinetic time) — время коагуляции; angle alpha — угол альфа; MA (maximum amplitude) — максимальная амплитуда.

У пациентов с геморрагическими осложнениями на момент развития осложнений дополнительно регистрировали лабораторные показатели и антикоагулянтный режим.

### **Характеристика пациентов исследования 4.**

Данное ретроспективное исследование было посвящено изучению этиологии и частоты нозокомиальной инфекции у больных с COVID-19 в ОРИТ, а также определению факторов риска развития нозокомиальной инфекции у больных с COVID-19. В исследование было включено 168 пациентов (86 мужчин, 82 женщины) с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ ФГБУ ФНКЦ ФМБА России с 06 апреля по 01 июля 2020 года в возрасте от 30 лет до 96 лет (медиана - 71 год). У пациентов данного исследования дополнительно регистрировали локализацию очага инфекции, возбудителя инфекции и его чувствительность к антибиотикам.

### **Характеристика пациентов исследования 5.**

В ретроспективное исследование по изучению клинической эффективности дексметомидина в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19 были включены пациенты, которым помимо прочего комплекса лечения проводилась седация дексметомидином или пропофолом/мидозаламом.

*Критериями исключения были:* отсутствие необходимого уровня седации при максимальной дозировке дексметомидина или пропофола; атриовентрикулярная блокада II–III степени; неконтролируемая артериальная гипотензия; острая цереброваскулярная патология; возраст менее 18 лет, а также длительность лечения в ОРИТ менее 7 дней.

В исследование было включено 50 больных (25 мужчин, 25 женщин) в возрасте от 39 лет до 86 лет (медиана - 64 года). В группу, которая получала седацию дексметомидином, вошли 29 (58%) пациентов, в контрольную группу, в которой для седации использовали пропофол или мидазолам, вошли 21 (42%) пациент.

Первичной конечной точкой исследования была частота развития делирия у пациентов в ОРИТ, вторичными точками были - динамика показателей газообмена ( $PaO_2$  и  $PaCO_2$ ), а также маркеров воспаления и тяжести COVID-19 (С-реактивный белок, прокальцитонин, число лимфоцитов и нейтрофил-лимфоцитарное соотношение) на 3-и и 5-е сутки лечения, продолжительность ИВЛ, длительность госпитализации в ОРИТ и в стационаре, летальность в ОРИТ.

Инфузия препаратов для седации проводилась не менее 7 дней в ночные часы или по другим показаниям для достижения легкой или умеренной степени седации — от 0 до 3 по шкале Ричмондской шкале агитации и седации (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS). Для скрининга делирия ежедневно использовали шкалу оценки спутанности сознания в отделении реанимации и интенсивной терапии (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, CAM-ICU). У пациентов данного исследования, соответственно, были определены показатели газового состава артериальной крови, сывороточные уровни глюкозы, альбумина, интерлейкина-6, D-димера и лейкоцитов при поступлении, на 3-ий и 7-й дни.

#### **Характеристика пациентов исследования 6.**

Следующим этапом ретроспективного исследования было изучение эффективности ингаляции сурфактанта у пациентов с COVID-19.

*Критериями включения были:* подтвержденная по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) SARS-CoV-2; вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки и наличие признаков ОРДС; проведение высокопоточной терапии увлажненным кислородом (ВПКТ) более 12 часов.

*Критериями невключения считали:* аллергия или индивидуальная непереносимость препарата или его компонентов; ИВЛ, начатая до назначения сурфактант-терапии или до поступления в стационар.

Всего в исследование было включено 39 пациентов (20 мужчин, 19 женщин) в возрасте от 43 лет до 76 лет (медиана - 62). 20 пациентов получали стандартную терапию согласно рекомендациям, 19 пациентов дополнительно к стандартной терапии получали ингаляционный

Сурфактант в дозе 75 мг x 2 раза в сутки через компрессорный небулайзер PARI Boy LL в течение 5 дней.

Дополнительно к стандартному протоколу обследования у пациентов данного исследования определяли показатели газового состава артериальной крови ( $pO_2$  и  $pCO_2$ ), сывороточные уровни интерлейкина-6, D-димера, лейкоцитов и лимфоцитов при поступлении и на 10-й день лечения. Также регистрировали исходы: летальность в ОРИТ, продолжительность пребывания в ОРИТ, продолжительность пребывания в клинике, необходимость и длительность в ИВЛ.

### **Проспективное исследование: эффективность и безопасность терапии холекальциферолом у пациентов с тяжелыми формами COVID-19**

Целью данного проспективного исследования было изучение влияния заместительной терапии холекальциферолом на иммунный статус и показатели воспаления.

*Критерии включения:* 1) возраст пациентов  $\geq 18$  лет, госпитализированных в ОРИТ; 2) лабораторное подтверждение COVID-19 (выявление РНК SARS-CoV-2 с помощью с ПЦР в мазках из носоглотки или ротоглотки) и/или характерная картина по результатам компьютерной томографии грудной клетки (двусторонние мультифокальные затемнения по типу матового стекла  $\geq 50\%$ ); 3) концентрация 25(OH)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл.

*Критерии исключения:* 1) участие в другом клиническом исследовании; 2) недавний прием витамина D3 ( $> 2000$  МЕ/сут в течение 3 месяцев); 3) нарушения функции желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся кишечной недостаточностью; 4) почечная недостаточность с уровнем креатинина выше 200 мкмоль/л или требующая заместительной почечной терапии; 5) гиперкальциемия (общий кальций  $> 2,65$  ммоль/л или ионизированный кальций сыворотки  $> 1,35$  ммоль/л); 6) беременность или кормление грудью; 7) аллергия или индивидуальная непереносимость препарата или его компонентов; 8) туберкулез, саркоидоз; 9) пациенты, у которых в течении 48 часов планировалась выписка из отделения или находились в критическом состоянии.

*Рандомизация и исследовательские вмешательства:* Расчет размера выборки проводился для пилотного исследования с 110 пациентами, рандомизированными в пропорции 1:1. Расчет размера выборки основывался на доле участников, получавших витамин D3, которые могли соответствовать критериям дефицита витамина D, которая оценивалась как 25% (с 95% ДИ), и доле участников, не получавших витамин D3, что соответствовало критериям дефицита витамина D, которое могло соответствовать 50%. В соответствии с этими предположениями



окончательный размер выборки для нашего пилотного клинического исследования составил 55 пациентов в группе пациентов, получавших витамин D3, и 55 пациентов в группе плацебо.

Пациенты в группе витамина D3 получали холекальциферол перорально или через зонд в дозе 60 000 МЕ один раз в семь дней, растворенный в 15 мл подсолнечного масла, с последующей ежедневной поддерживающей дозировкой холекальциферола 5000 МЕ, растворенной в 10 мл подсолнечного масла. Поддерживающая доза вводилась на следующий день после приема нагрузочной дозы. Терапию витамином D3 проводили до выписки пациента из ОРИТ или смерти. Дозировка витамина D3 была выбрана на основе рекомендуемой дозы для пациентов с дефицитом витамина D [Holick M.F et al., 2011]. В группе плацебо пациенты получали 15 мл подсолнечного масла один раз в неделю и 10 мл подсолнечного масла ежедневно.

Первичные результаты: количество лимфоцитов, количество НК-клеток и НКТ-клеток в периферической крови, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, сывороточные уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкина-6 и концентрация 25(OH)D на 7-й день лечения.

Вторичные результаты: летальность в ОРИТ, продолжительность пребывания в ОРИТ и стационаре, потребность в ИВЛ, использование вазопрессоров, частота развития внутрибольничной инфекции.

Согласно критериям включения, соответствовали 122 пациента, критериям исключения - 8 пациентов. Таким образом, в работу было включено 106 пациентов (53 мужчины, 53 женщины) в возрасте от 28 лет до 95 лет (медиана - 66 лет). Структура включения и исключения пациентов в исследование представлена на Рисунке 1.



Рисунок 1 - Структура включения и исключения пациентов в исследование по изучению эффективности заместительной терапии холекальциферолом

## Статистический анализ

Все данные, полученные в ходе исследований архивировали с помощью коммерческой программы Microsoft Excel. Все статистические анализы были выполнены с использованием SPSS для Mac v28 (IBM, США). Пилотное испытание проводилось в соответствии с рекомендациями по составлению сводных стандартов отчетности об испытаниях (CONSORT).

Описательная статистика использовалась для демографических, лабораторных и клинических прогностических факторов, связанных с COVID-19, в каждой группе лечения. Нормальность распределения величин проверяли при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и 25-75 перцентилей (25; 75), категориальные – в виде абсолютного количества (n) и доли (%). В случаях неправильного распределения использовали исключение выскакивающих переменных, находящихся за границей 75 перцентилей. При статистическом анализе учитывались множественные сравнения. Количественные характеристики между группами сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Динамику количественных характеристик в каждой группе оценивали с помощью критерия Уилкоксона для внутригрупповых различий. Тесты  $\chi^2$  ( $2 \times 2$ ) или точный критерий Фишера (если было менее 10 наблюдений) были выполнены для оценки значимости различий между характеристиками по категориальным переменным. При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости устанавливалось при значении  $p < 0,05$ .

Для изучения корреляционных взаимоотношений использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена, оценивалась статистическая значимость связи (p). В зависимости от величины коэффициента корреляции выраженность взаимосвязи оценивали следующим образом: 1,0-0,7 – выраженная; 0,69-0,4 – умеренная; менее 0,39 – слабая взаимосвязь.

Для оценки прогностического влияния исследуемых факторов риска на возникновение неблагоприятных исходов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 выполнили анализ соответствующих ROC (receiver operating characteristic)-кривых. Формируемые статистической программой кривые графически отражали зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров (т.е. соотношение чувствительность-специфичность). Если влияние было значимым, на ROC-кривой определяли точку отсечения (cut off), соответствующую оптимальному соотношению чувствительности и специфичности. Таковой считали точку на ROC-кривой, наиболее удаленную от диагонали (индекс Youden). Значение cut-off считали равным уровню предиктора, указывающему на достоверную вероятность возникновения прогнозируемого осложнения [Zweig M.H et al., 1993].

Для создания моделей, на основе которых может производиться прогноз развития неблагоприятного осложнения (потребность в ИВЛ и летальный исход), использовался метод логистической регрессии. В качестве бинарной зависимой переменной при проведении регрессионного анализа были выбраны: для модели прогнозирования летального исхода - все случаи летальных исходов, для модели прогнозирования потребности ИВЛ - все случаи проведения ИВЛ. Отбор независимых переменных для включения в модель проводился на основании оценки статистической значимости различий для всех регистрируемых данных при поступлении в группах с неблагоприятным исходом и без (принятый уровень значимости  $p < 0,01$ ), а также изучения характера и силы взаимосвязи между этими параметрами. После отбора переменных была получена модель, позволяющая прогнозировать неблагоприятный исход у пациентов на основании демографических данных, клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

Прогностический анализ зависимости наступления клинически значимого события от времени его наступления выполнялся методом Каплан-Мейера. Регрессия Кокса использовалась для оценки не скорректированного и скорректированного отношения рисков (Hazard Ratio, HR) и 95% CI (Confidence Interval) для вероятности летального исхода. Объем пропущенных данных не превышал 10% по каждому параметру.

*Рандомизация.* Пациенты, соответствующие критериям исследования, были распределены в соотношении 1: 1 либо в группу лечения витамином D3, либо в группу плацебо. Список рандомизации был создан с использованием сгенерированного компьютером кода, которым управлял сотрудник, не участвовавший в исследовании.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Клинико-лабораторная характеристика пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19**

При изучении характеристики у 543 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, было выявлено, что медиана возраста больных составила 72 (61; 82) года, медиана индекса массы тела – 29,7 (26,6; 33,7) кг/м<sup>2</sup>, соотношение мужчин и женщин не различалось и составило 283 (52%) и 260 (48%), соответственно. Пациенты поступили в ОРИТ на 11 (8; 16) сутки от начала заболевания и на 4 (1,2; 7,1) сутки после госпитализации в стационар. У 71,5 % были подтверждены данные о наличии SARS-CoV-2 методом ПЦР.

У 461 (84%) пациента была выявлена хотя бы одна сопутствующая патология, две и более патологии были выявлены у 370 (68%) пациентов. В структуре сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия занимала ведущее место - 388 (71,5%) пациентов, ишемическая болезнь сердца была у 209 (38,5%) пациентов и сахарный диабет у 159 (29,3%) пациентов.

При изучении лабораторных показателей выявлено значительное повышение С-реактивного белка (99 (37,4; 176) мг/л), интерлейкин 6 (109 (37,3; 363) пг/мл), ферритина (839 (456; 1372) нг/мл), лейкоцитов ( $9,73 \times 10^9/\text{л}$  ( $7,08 \times 10^9/\text{л}$ ;  $13,77 \times 10^9/\text{л}$ )) на фоне значимой лимфопении  $0,79 \times 10^9/\text{л}$  ( $0,52 \times 10^9/\text{л}$ ;  $1,17 \times 10^9/\text{л}$ ). При анализе коагулограммы было выявлено значимое повышение D-димера (0,86 (0,46; 1,81) мкг/мл). Кроме этого, были значительно повышены высокочувствительный тропонин Т (31,4 (13,8; 126,3) пг/мл) и наблюдалась низкая концентрация альбумина (31 (28; 34) г/л). При определении витамина D у 130 пациентов его концентрация составила 11 нг/мл. Остальные лабораторные показатели находились в пределах нормальных значений.

У всех пациентов при поступлении были признаки дыхательной недостаточности - SpO<sub>2</sub> 86 (78; 92) % и pO<sub>2</sub> в артериальной крови 67,3 (51,7; 85,9) мм рт ст при ингаляции O<sub>2</sub>. У 293 (45%) пациентов было 3–4-й степени поражение легочной ткани по данным компьютерной томографии. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) фракцию изгнания левого желудочка составила 56% (54; 58) и давление в легочной артерии 39 (31; 47) мм.рт.ст. У 74,8% пациентов выявлено коллабирование нижней полой вены более 50%, у 27,8% выявили тромбозы глубоких и поверхностных вен нижних конечностей.

309 (56,9%) пациентов находились в проп-позиции не менее 16 ч/сут, 154 (28,4%) больных получали лечение с использованием высокопоточной кислородотерапии, 373 (68,7%) пациентам в дальнейшем была начата ИВЛ. У 271 (49,9%) пациентов на ИВЛ применялась миорелаксация. Заместительная почечная терапия (гемодиализ или гемофильтрация) проведена у 63 (10%) пациентов. В рамках патогенетической терапии глюкокортикостероиды применяли у 351 (61%) пациента, моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина 6 у 108 (19,9%) и только у 20 (3,6%) пациентов была проведена терапия патогенредуцированной иммунной плазмой реконвалесцентов, перенесших COVID-19.

Продолжительность нахождения пациентов в ОРИТ была 7 (3; 11) дней, продолжительность нахождения пациентов в стационаре - 17 (11; 23) дней. Летальность в ОРИТ составила 58,2%, летальность среди больных на ИВЛ - 83,9%.

У 299 пациентов были определены *факторы риска проведения ИВЛ* (Таблица 1).

Таблица 1 - Прогностическое влияние показателей на риск проведение ИВЛ

Показатели	Отношение шансов 95% Доверительный интервал (ДИ)
SpO <sub>2</sub> при поступлении в < 89%	3,2 (95% ДИ: 1,95; 5,34)
Глюкоза при поступлении >12 ммоль/л	2,5 (95% ДИ: 1,23; 5,33)
Лимфоциты < 0,7×10 <sup>9</sup> /л	2,7 (95% ДИ: 1,63; 4,54)
Нейтрофил-лимфоцитарное соотношение > 6,91	3,3 (95% ДИ: 1,98; 5,49)
Тропонин Т 1 > 16 пг/мл	3,2 (95% ДИ: 1,70; 6,06)
СРБ > 86 мг/л	1,7 (95% ДИ: 1,10; 2,93)
Прокальцитонин при поступлении > 0,098 нг/мл	1,7 (95% ДИ: 1,10; 2,93)
D-димер > 2,9 мкг/л	3,8 (95% ДИ: 1,32; 11,42)
Витамин Д < 10,5 нг/мл	2,6 (95% ДИ: 1,42; 4,78)

На основании данных факторов создана **модель прогнозирования риска необходимости в ИВЛ** у пациентов при поступлении в ОРИТ (Таблица 2).

Таблица 2 - Сумма баллов/ вероятность ИВЛ

Сумма баллов	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вероятность ИВЛ, %	0,00	11,11	20,00	61,36	61,67	76,36	80,85	91,67	100,00	100,00

Примечание: каждый критерий равен 1 баллу

Для оценки качества модели был проведен ROC – анализ. Площадь под ROC кривой составила 0,763, чувствительность – 79 %, а специфичность – 75 % (p < 0,0001) (Рисунок 2).

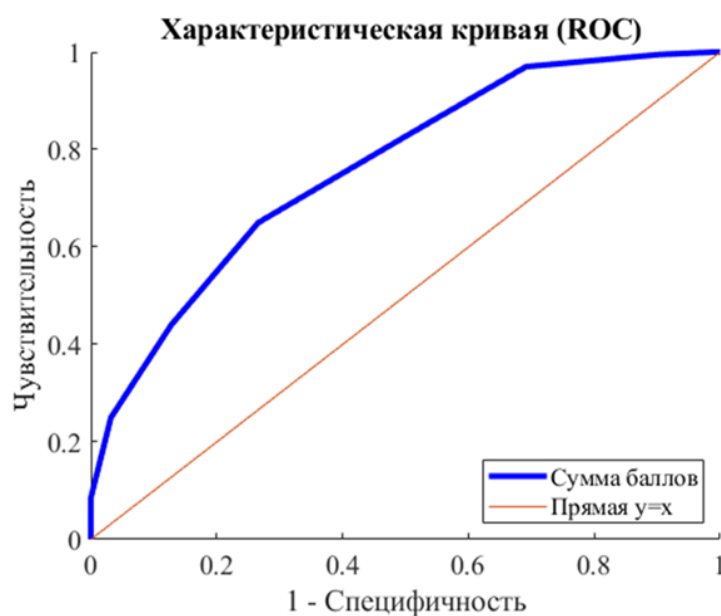


Рисунок 2 - ROC-кривая для модели прогнозирования риска необходимости ИВЛ

У 543 пациентов определены *факторы риска летального исхода* при поступлении в ОРИТ (Таблица 3).

Таблица 3 - Прогностическое влияние параметров на риск летального исхода

Показатели	Отношение шансов 95% Доверительный интервал
Возраст > 55 лет	1,91 (95% ДИ 1,03; 3,53)
SpO <sub>2</sub> при поступлении менее 85%	2,94 (95% ДИ 1,7; 4,82)
Лимфоциты < 0,59 × 10 <sup>9</sup> /л	2,3 (95% ДИ 1,4; 3,9)
Нейтрофилы > 9,1 × 10 <sup>9</sup> /л	3,7 (95% ДИ 2,2; 6,0)
Нейтрофил-лимфоцитарное соотношение > 12,13 %	4,5 (95% ДИ 2,5; 8,1)
Тромбоциты < 148 (10 <sup>9</sup> /л)	2,2 (95% ДИ 1,3; 3,5)
Тропонин Т 1 > 17,7 пг/мл	2,7 (95% ДИ 1,6; 4,6)
Тропонин Т 2 > 37 пг/мл	3,5 (95% ДИ 1,9; 6,5)
Креатинин при поступлении > 92,8 мкмоль/л	1,9 (95% ДИ 1,2; 3,0)
Прокальцитонин при поступлении > 0,238 нг/мл	1,7 (95% ДИ 1,1; 2,8)
Билирубин общ > 14 мкмоль/л	1,7 (95% ДИ 1,0; 2,7)
D-димер > 2,3 мкг/л	2,3 (95% ДИ 1,2; 4,7)

На основании данных факторов создана **модель прогнозирования летального исхода** у пациентов при поступлении в ОРИТ (Таблица 4).

Таблица 4 - Вероятность летального исхода от количества показателей/баллов

Сумма баллов	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вероятность ИВЛ, %	0,00	11,11	20,00	61,36	61,67	76,36	80,85	91,67	100,00	100,00

Примечание: каждый критерий равен 1 баллу

Для оценки качества модели был проведен ROC – анализ. Площадь под ROC кривой составила 0,776. Чувствительность 74%, специфичность 76% ( $p = 0,001$ ) (Рисунок 3).

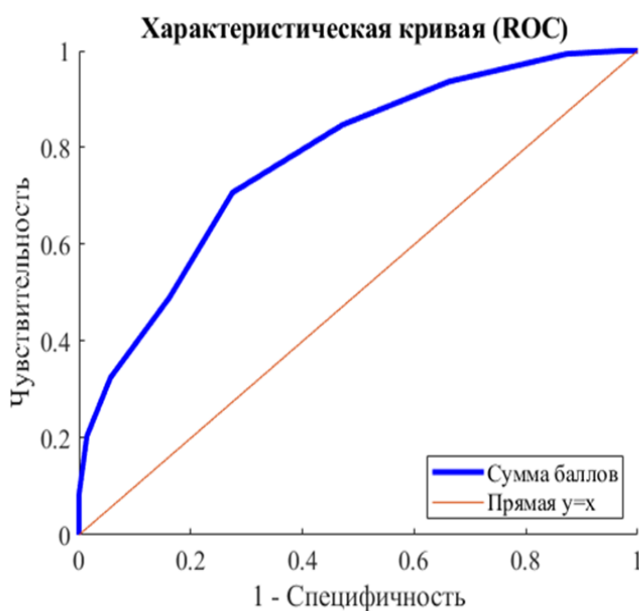


Рисунок 3 - ROC-кривая для модели прогнозирования риска летального исхода

Таким образом, анализ клинико-лабораторных показателей, выполненный у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, выявил, что факторами риска неблагоприятного исхода были повышенные нейтрофил-лимфоцитарное соотношение, концентрация глюкозы, тропонина Т, СРБ, прокальцитонина, D-димера, креатинина, сниженные значения SpO<sub>2</sub>, лимфоцитов и концентрации витамина Д. На основании данных факторов риска была создана модель прогнозирования летального исхода и вероятности проведения ИВЛ у пациентов при поступлении в ОРИТ. Использование данной модели позволяет выделить группу пациентов

крайне высокого риска неблагоприятного исхода и осуществить целенаправленную коррекцию наиболее значимых модифицируемых факторов.

### Сравнение клинико-лабораторной характеристики пациентов первой и второй волны пандемии COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии

При сравнительном анализе данных пациентов первой и второй волны пандемии, поступивших в ОРИТ с тяжелым и крайне тяжелым течением, было выявлено, что пациенты второй волны были старше, чем пациенты первой волны (74 (64; 82) года и 68 (57; 79) лет;  $p = 0,001$ ). В отличие от первой волны пандемии, во вторую волну процент пациентов старшей возрастной группы (71-80 лет и старше 80 лет) был достоверно больше (для 71-80 лет: 37 (18,5%) пациентов и 101 (29,4%) пациентов, соответственно;  $p = 0,005$  и старше 80 лет: 46 (23%) пациентов и 94 (33,2%) пациентов;  $p = 0,012$ ) (Рисунок 4 и Рисунок 5).

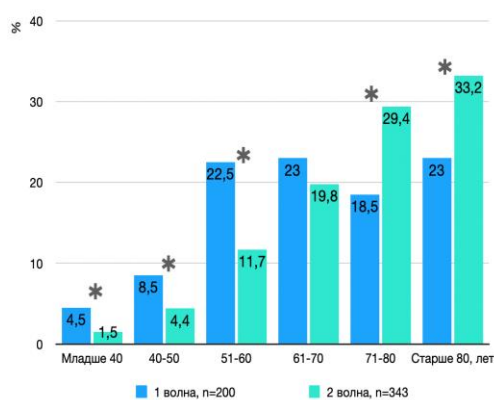


Рисунок 4 - Распределение пациентов (%) по возрасту в двух волнах пандемии (n=543)

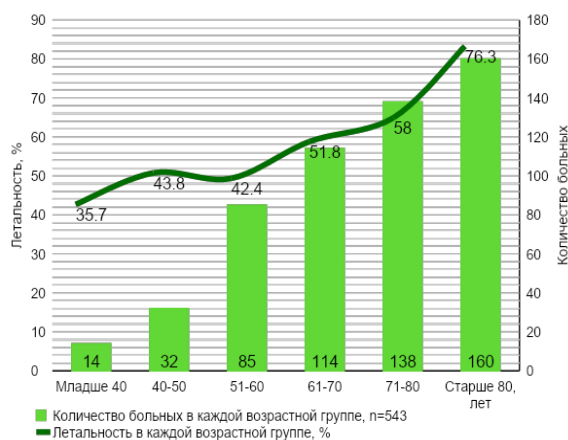


Рисунок 5 - Распределение пациентов по возрасту и летальность в каждой возрастной группе, %

В отличие от первой волны, пациенты второй волны поступали в ОРИТ позже от начала заболевания (10 (7; 13) дней и 11 (9; 17) дней;  $p = 0,001$ ) и от даты госпитализации в стационар (2,5 (0; 5) дня и 4 (2; 8) дней;  $p = 0,001$ ).

При изучении летальности в ОРИТ было выявлено, что у пациентов, госпитализированных в первую волну пандемии, летальность была меньше, чем у пациентов второй волны (101/200 (50,5%) пациент и 215/343 (62,7%) пациентов соответственно;  $p = 0,006$ ). Сравнительный анализ летальности в возрастных группах продемонстрировал увеличение данного показателя с каждым десятилетием (Рисунок 4). Статистически значимые различия по летальности были выявлены между пациентами всех возрастных групп и пациентами старше 80



лет ( $p=0,001$ ). Длительность пребывания пациентов в ОРИТ при этом была больше в первую волну (8 (4; 15) дней и 6 (3; 10) дней соответственно;  $p = 0,003$ ).

При изучении основных позиций проведенной терапии между двумя волнами пандемии не выявили различий в частоте ИВЛ, при этом длительность ИВЛ была значимо меньше во вторую волну (10 (5; 15) дней и 4 (1; 7) соответственно;  $p = 0,001$ ). В отличие от первой волны пандемии, частота ВКПТ (74 (37%) случая и 80 (23,3%) случаев соответственно;  $p = 0,002$ ) и ее продолжительность были достоверно ниже во вторую волну (1 (1; 4) дней и 0 (0; 2) дней соответственно,  $p = 0,001$ ), в то время как именно в тот период у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью начали применять НИВЛ.

Заместительная почечная терапия (гемодиализ или гемофильтрация) достоверно чаще проводилась у пациентов в первую волну пандемии (35 (17,5%) и 29 (8,4%) соответственно,  $p = 0,05$ ), а делирий, потребовавший применения нейролептиков, регистрировали чаще во вторую волну пандемии (59 (29,5%) и 133 (38,8%) соответственно,  $p = 0,013$ ). Во вторую волну пандемии чаще использовали ГКС (46 (23%) и 305 (88,9%) соответственно,  $p = 0,001$ ).

Во вторую волну выявили более низкий уровень СРБ и уровень прокальцитонина при поступлении, на 2-ые, 5-ые и 10-ые сутки.

При сравнении параметром ЭхоКГ у пациентов первой и второй волны было выявлено, что в первую волну достоверно ниже были показатели конечно-диастолического объема, конечно-систолического объема и ударного объема, чаще коллабирование нижней полой вены более 50%. Во второй период пандемии реже регистрировали тромбоз вен нижних конечностей (67 (33,5) случаев и 84 (24,5) случаев, соответственно;  $p = 0,024$ ).

Таким образом, течение второй волны пандемии отличалось от первой следующими признаками: пациенты второй волны были старше, поступали в ОРИТ значимо позже от начала заболевания, летальность была выше, длительность госпитализации в ОРИТ и ИВЛ меньше, частота ВПКТ ниже, а НИВЛ выше, тромботические осложнения реже, делирий чаще. Значимое изменение подходов к терапии во вторую волну: чаще применяли глюкокортикостероиды и антагонистов рецептора интерлейкина 6. Во вторую волну определялись более высокие неспецифические маркеры интоксикации и гипоксии, более выраженная гипергликемия, лабораторные показатели органной дисфункции, при этом уровень СРБ был меньше вероятнее всего из-за доступности патогенетической терапии.

### Распространенность дефицита витамина D у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Выявлено, что у 94% пациентов (97/103) было снижение уровня витамина D. Медиана 25(OH)D составила 11 (7; 15) нг/мл. В 37% (38/103) был определен дефицит витамина D (от 10 до 19,9 нг/мл), в 46% (47/103) — тяжелый дефицит витамина D (<10 нг/мл), в 12% (12/103) — недостаточность витамина D (от 20 до 29,9 нг/мл). Нормальный уровень витамина D ( $\geq 30$  нг/мл) выявлен лишь у 6% пациентов (6/103) (Рисунок 6).

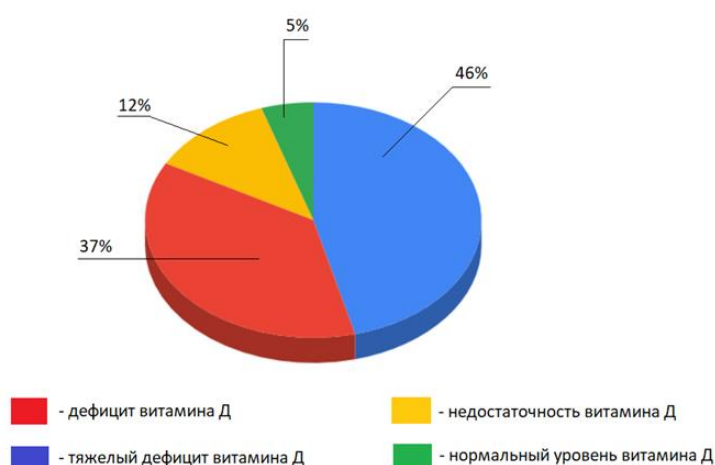


Рисунок 6 - Распространенность дефицита витамина D у пациентов с COVID-19 в ОРИТ

Летальность в ОРИТ среди обследованных больных составила 46%. Концентрация 25(OH)D в сыворотке была выше у выживших (13 (9,1; 22) нг/мл;  $n = 55$ ), чем у пациентов с летальным исходом (9,1 (6,6; 12,9) нг/мл;  $n = 48$ ),  $p = 0,010$ .

Площадь под ROC-кривой составила 0,69 (95% ДИ: 0,52; 0,86;  $p = 0,044$ ) (Рисунок 7). Пороговое значение для концентрации 25(OH)D составило 9,9 нг/мл. Точность прогнозирования летальности у пациентов с концентрацией 25(OH)D в сыворотке < 9,9 нг/мл имела чувствительность 82% и специфичность 56%.

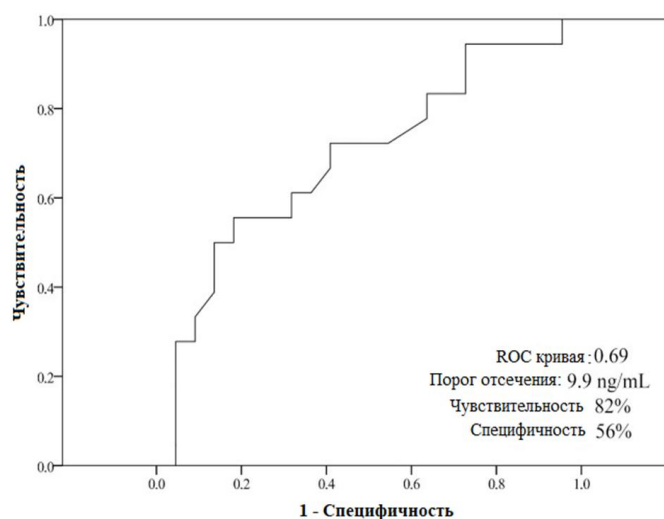


Рисунок 7 - ROC кривая для концентрации 25(OH)D как предиктора риска летальности у пациентов с COVID-19

На основании порогового значения витамина D 9,9 нг/мл пациенты были разделены на две группы: группа пациентов с тяжелым дефицитом (25(OH)D  $\leq$  9,9 нг/мл) и группа пациентов с дефицитом (25(OH)D 10-19,9 нг/мл). В группе с дефицитом витамина D (10-19,9 нг/мл) летальность составила 42%, в группе с тяжелым дефицитом витамина D ( $\leq$  9,9 нг/мл) — 66% ( $p=0,018$ ). Больные с тяжелым дефицитом витамина D были достоверно старше ( $p=0,014$ ). Кроме этого, пациенты данной группы чаще страдали сахарным диабетом ( $p=0,059$ ).

Из лабораторных показателей в группах пациентов с витамином D 9,9 нг/мл достоверные различия были выявлены по числу лейкоцитов ( $p=0,045$ ), нейтрофильно-лимфоцитарному соотношению ( $p=0,017$ ), НКТ клеткам ( $p=0,019$ ), и отмечалась тенденция в повышении концентрации D-димера ( $p=0,05$ ) и тропонина T ( $p=0,054$ ).

Выявлено, что у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 было критическое снижение НК-клеток и НКТ-клеток, а количество НКТ-клеток было на 67% меньше в группе пациентов с концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови  $\leq$  9,9 нг/мл ( $p=0,019$ ).

Продолжительность пребывания пациентов в ОРИТ и пребывания в стационаре не различались между группами. ИВЛ проводилась чаще в группе пациентов с концентрацией витамина D  $\leq$  9,9 нг/мл, чем в группе пациентов с концентрацией витамина более 10 нг/мл, (ОШ 4,14; 95% ДИ 1,48 – 11,63), при этом количество дней ИВЛ между группами не отличались.

Кривые выживаемости Каплана-Мейера (Рисунок 8) для концентраций 25(OH)D при поступлении в ОРИТ показали, что 60-дневная летальность была выше у лиц с концентрацией 25(OH)D в сыворотке  $\leq$  9,9 нг/мл ( $n=47$ , 71%), чем у пациентов с концентрацией более 10 нг/мл ( $n=38$ , 31%) ( $p=0,065$ ). У пациентов с концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови  $\leq$  9,9 нг/мл риск смерти был в 5,6 раз выше, чем у пациентов с концентрацией более 10 нг/мл (ОШ: 5,63; 95% ДИ: 1,35 - 23,45;  $p=0,018$ ).

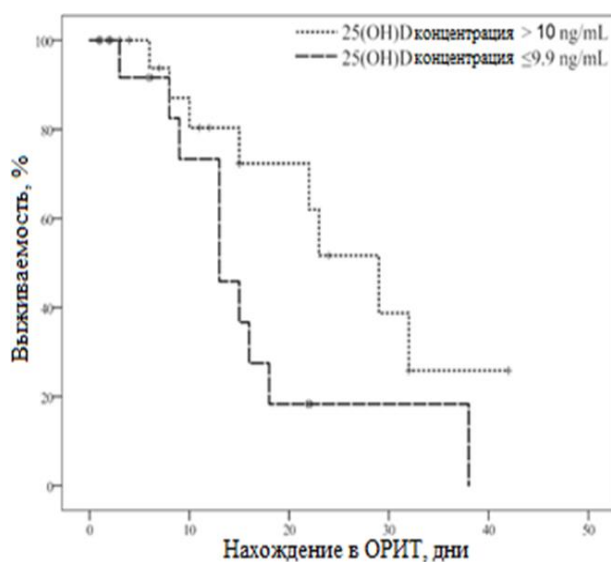


Рисунок 8 - Кривые выживаемости пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня витамина D (Каплан-Майер)

Таким образом, у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, выявлена высокая распространенность гиповитаминоза D. Тяжелый дефицит витамина D ассоциировался с повышенной летальностью и более частой необходимостью в ИВЛ и преимущественно определялся у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом. Концентрация 25(OH)D в сыворотке  $\leq 9,9$  нг/мл при поступлении в ОРИТ является фактором риска внутрибольничной летальности у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

### Тромботические осложнения у пациентов с тяжелыми формами COVID-19

Тромботические осложнения возникли у 87 (19,7%) пациентов. В структуре данных осложнений венозные тромботические осложнения были диагностированы у 53 (60,9%) пациентов: у 42 (48,3%) пациентов - это тромбозы в системе глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, у 11 (12,6%) - ТЭЛА. Артериальные тромботические осложнения были выявлены у 34 (39%) пациентов: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу - у 19 (21,8%) пациентов, инфаркт миокарда - у 11 (12,6%) пациентов, периферический/мезентериальный тромбоз - у 4 (4,6%) пациентов (Рисунок 9).

Тромботические осложнения (n = 87)



Рисунок 9 - Структура тромботических осложнений у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

При изучении хронологии развития тромботических осложнений выявлено, что они были диагностированы на 7-е сутки - у 18 пациентов, на 14-е сутки - у 7 пациентов, на 21-е сутки - у 1 пациента.

Статистически значимые различия у пациентов с тромбозами и без тромбозов получены только по возрасту ( $p=0,043$ ). В группе пациентов с тромботическими осложнениями чаще было использование ИВЛ (78,2% и 64,0%,  $p = 0,012$ ), применение нейромышечных релаксантов (64,3% и 47,3%,  $p = 0,005$ ) и норэпинефрина (74,7% и 58%,  $p = 0,005$ ). У пациентов с тромбозами чаще развивался делирий (114 (32,1%) пациентов и 42 (48,3%) пациента,  $p = 0,005$ ). Частота развития геморрагических осложнений у пациентов с тромбозами и без тромбозов не различалась.

Пациенты, у которых развились тромботические осложнения, отличались значительно более высокими концентрациями ферритина ( $p = 0,026$ ), С-реактивного белка ( $p = 0,004$ ) и тропонина Т ( $p = 0,012$ ) при поступлении в ОРИТ в сравнении с пациентами без тромботических осложнений. При исследовании антигена фактора фон Виллебранда у 54 пациентов выявлена тенденция к его увеличению у пациентов с тромботическими осложнениями (415 (362; 692) и 367 (272; 457), соответственно,  $p = 0,07$ ). Данные тромбоэластографии доступны у 37 пациентов. В группе пациентов с тромботическими осложнениями данные тромбоэластографии отражали профиль гиперкоагуляции, характеризующийся уменьшением времени реакции и превышением верхнего референсного диапазона максимальной амплитуды. Однако не выявлены статистически значимые различия ни по одному из этих параметров между обеими группами.

При изучении данных лабораторных показателей у 54 пациентов в динамике выявлено, что в 1-е сутки пребывания в ОРИТ у пациентов с тромботическими осложнениями уровни АФВ

и интерлейкин 6 были статистически значимо выше, чем у пациентов без тромботических осложнений, в то время как уровень АТ III был ниже у пациентов с тромботическими осложнениями. На 7-е сутки у пациентов с выявленными новыми тромбозами уровень АФВ был по-прежнему выше, чем у пациентов без тромбозов при статистически значимом более низком уровне протеина С. На основании выявленных статистически значимых различий по ряду факторов рассчитаны их значимость и предиктивная способность в определении риска развития тромботических осложнений в 1-е сутки и на 7-ые сутки (Рисунок 10 и Рисунок 11). Высокую предиктивную способность в определении риска развития тромботических осложнений в 1-е и 7-е сутки с момента поступления в ОРИТ имеет первичный анализ активности АФВ: AUC — 0,88 (0,75; 1,00),  $p = 0,001$ ; cut off = 455% (чувствительность 78%; специфичность 83%).

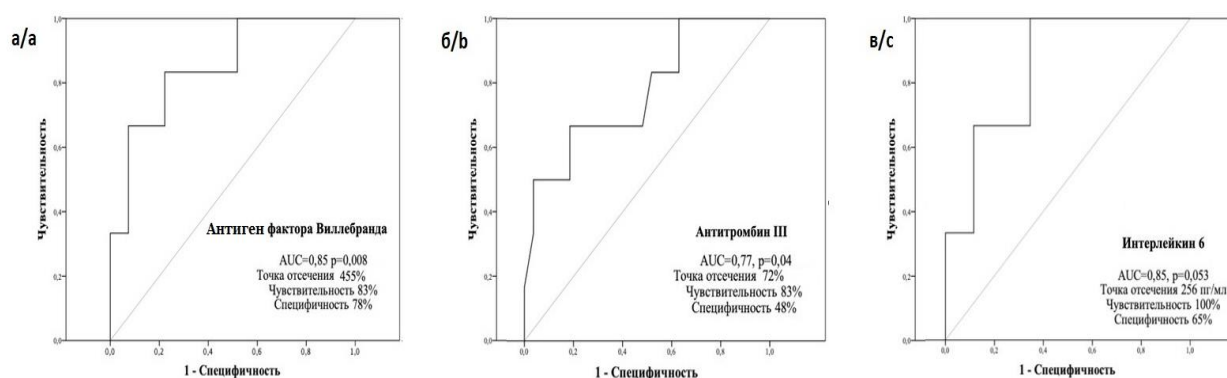


Рисунок 10 - ROC-кривые прогнозирования венозных тромботических осложнений в 1-е сутки

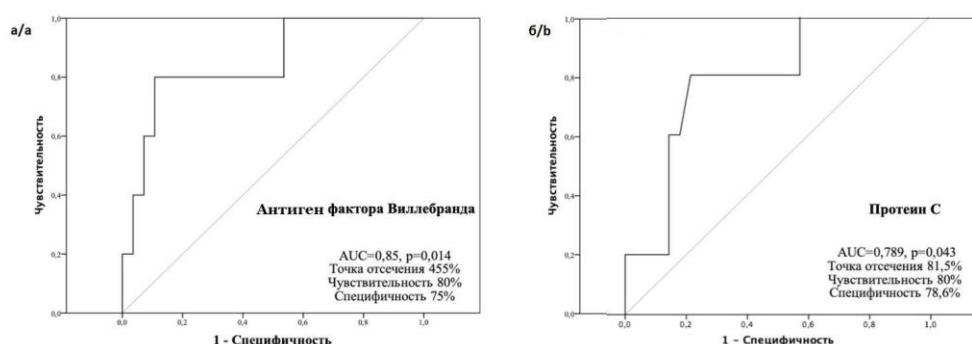


Рисунок 11 - ROC-кривые прогнозирования венозных тромботических осложнений в 7-е сутки

Пациенты, у которых диагностированы тромботические осложнения, по сравнению с пациентами без тромботических осложнений, дольше пребывали в ОРИТ (11 (7; 23) дней и 6 (3; 11) дней, соответственно;  $p = 0,001$ ) и в стационаре (21 (14; 32) день и 17 (11; 23) дней, соответственно;  $p = 0,001$ ), показатели выживаемости статистически значимо не различались (30 (34,5%) пациентов и 165 (46,4%) пациентов, соответственно;  $p = 0,058$ ).

Риска развития тромботических осложнений был выше у пациентов с делирием: ОШ 1,97 (95% ДИ 1,28; 3,18,  $p = 0,005$ ), при использовании норэпинефрина более суток ОШ 2,14 (95% ДИ 1,26; 3,62,  $p = 0,004$ ), при использовании нейромышечных релаксантов более суток ОШ 2,01 (95% ДИ 1,24; 3,27,  $p = 0,004$ ), при проведении ИВЛ ОШ 2,02 (95% ДИ 1,16; 3,51,  $p = 0,013$ ).

Таким образом, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 частота тромботических осложнений составила 19,7%, несмотря на профилактику антикоагулянтами в повышенной дозе. Тромбозы вен нижних конечностей являются ведущими в структуре венозных тромботических осложнений. Диагностика ТЭЛА у пациентов в ОРИТ может представлять трудности, поэтому истинная частота ТЭЛА может быть недооцененной. Факторами риска тромботических осложнений являются применение норэпинефрина, нейромышечных релаксантов, необходимость в проведении ИВЛ, а также развитие делирия. Данные пациенты нуждаются в расширенном динамическом мониторинге системы гемостаза. Активность антигена фактора Виллебранда, активность антитромбина III, концентрацию интерлейкина-6 и активность протеина С можно рассматривать в качестве предикторов развития венозных тромботических осложнений у пациентов с COVID-19. Повышенный уровень D-димера у категории больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 является предиктором тяжести состояния.

Артериальные тромбозы осложняют течение COVID-19, приводя к инвалидизации и неблагоприятному исходу. Тромбоэластография для оценки риска развития тромботических и геморрагических осложнений может быть полезной в диагностике гиперкоагуляции.

**Геморрагические осложнения** диагностированы у 23 (5,2%) пациентов, из них у 15 (65,2%) возникли большие кровотечения. В структуре геморрагических осложнений желудочно-кишечные кровотечения были наиболее частыми — 39,1% (Рисунок 12).

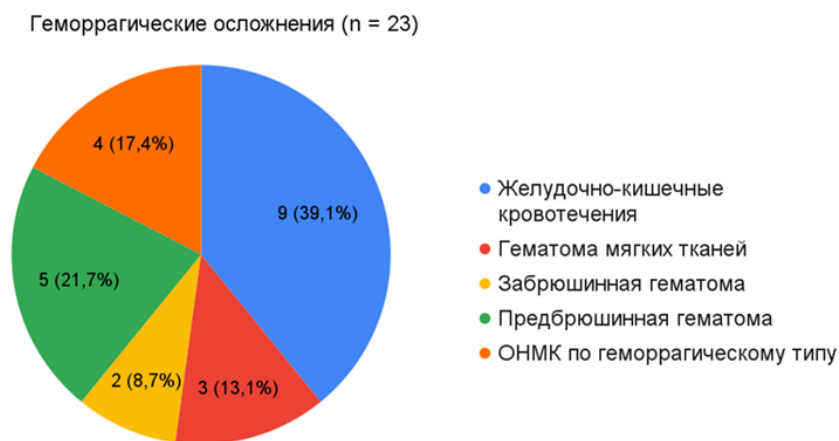


Рисунок 12 - Структура геморрагических осложнений у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Кровотечения зарегистрированы на 8-е (5; 24) сутки после поступления в ОРИТ. Возраст пациентов составлял 78 (58; 83) лет, мужчин было 43,5%, индекс массы тела — 27,4 (25; 31) кг/м<sup>2</sup>. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов с геморрагическими осложнениями были артериальная гипертензия (56,5%), ишемическая болезнь сердца (39,1%) и цереброваскулярные заболевания (21,7%). 10 (43,5) пациентов получали лечебные дозы и 8 (34,8%) пациентов профилактические дозы антикоагулянтов, у 5 пациентов нет данных о назначении антикоагулянтов. У пациентов на момент кровотечения присутствовала органная недостаточность — по шкале SOFA от 2 до 7 баллов (медиана - 4 балла), 14 (60,8%) пациентам проводили ИВЛ, 6 (26%) — заместительную почечную терапию, 18 (78,2%) пациентам вводили норэпинефрин более суток. Из результатов лабораторных исследований было выявлено повышение плазменной концентрации D-димера, удлинение АЧТВ и увеличение уровня креатинина, соответствующее верхней границе нормы. Выживаемость пациентов с геморрагическими осложнениями составила 36,8%.

Причины кровотечений у пациентов с COVID-19 до конца не изучены, поэтому при назначении антикоагулянтов врачи должны иметь настороженность о рисках развития геморрагических осложнениях.

### **Внутрибольничная инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19**

Внутрибольничную инфекцию диагностировали у 82 (48,8%) из 168 пациентов. Пациенты с инфекцией и без инфекции различались по исходной тяжести состояния, оцененной по шкале SOFA (2 (1; 3) балла и 2 (1; 2) баллов, соответственно;  $p = 0,016$ ) и SpO<sub>2</sub> (85 (80; 88) % и 88 (80; 93) %, соответственно;  $p = 0,005$ ). В группе пациентов с инфекцией, в отличие от группы пациентов без инфекции, чаще использовали норэпинефрин (76,8% и 31,3%, соответственно;  $p < 0,001$ ), чаще проводили респираторную терапию: ИВЛ (67,6% и 32,4%, соответственно;  $p < 0,001$ ), высокопоточную кислородотерапию (50,0% и 31,0%, соответственно;  $p = 0,033$ ). Также в группе пациентов с инфекцией чаще проводили заместительную почечную терапию (36,8 и 9,3%, соответственно;  $p = 0,001$ ), несмотря на то, что исходно в данной группе пациентов с ХБП было значительно меньше, чем в группе пациентов без инфекции (11,6% и 3,7%,  $p = 0,053$ ). Данные о приеме антибактериальных препаратов до поступления в ОРИТ были доступны у 128 из 168 пациентов. В обеих группах пациентов отметили частое назначение антибактериальных препаратов (94,5 и 90%).

Из лабораторных показателей в группах пациентов с инфекцией и без инфекции статистически значимые различия выявили по числу лимфоцитов ( $p = 0,003$ ), по нейтрофильно-



лимфоцитарному соотношению ( $p = 0,004$ ), концентрации С-реактивного белка ( $p = 0,01$ ), АСТ ( $p = 0,022$ ) и витамина Д ( $p = 0,035$ ). При изучении динамики содержания прокальцитонина в группах выявили статистически значимые различия его значений на 5-й ( $p = 0,031$ ) и 10-й ( $p = 0,001$ ) дни.

Определено, что факторами риска инфекционных осложнений были мужской пол (ОШ – 1,97; 95% ДИ 1,97; 3,63,  $p = 0,028$ ), проведение ИВЛ (ОШ 15,77; 95% ДИ 6,53; 38,13,  $p > 0,001$ ) и ВПОТ (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,18 ; 4,18,  $p = 0,012$ ), нахождение в прон-позиции (ОШ 5,62 (95%ДИ (2,57; 12,29,  $p = 0,001$ ), использование антипсихотиков (ОШ 3,13; 95% ДИ 1,57; 6,24,  $p = 0,001$ ).

Первые случаи развития инфекции диагностировали через 6 (3; 9) дней после поступления пациента в ОРИТ. Всего было зарегистрировано 232 эпизода внутрибольничной инфекции, возникшей у 82 пациентов во время пребывания в ОРИТ (у 35 пациентов было 2 различных эпизода инфекции, у 12 пациентов их было 3, у 9 - 4, еще у 9 - 5 и у одного - 6).

Из исследования исключили 67 случаев положительных культур (12 посевов крови, 20 - мочи, 33 - мокроты из нижних дыхательных путей), которые считали контаминациями. Наиболее частыми инфекционными осложнениями являлись вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) — 98 (48,0%) эпизодов и инфекция кровотока — 91 (39,0%) эпизод. Наиболее частыми патогенами у пациентов с инфекцией кровотока были *Acinetobacter baumannii* (34,0%) и *Klebsiella pneumoniae* (25,0%). Грамположительные бактерии выявляли значительно реже (*Coagulase-negative staphylococci* — 15,0%, *E. faecium* — 8,0%, *E. faecalis* — 3,0%), *Candida albicans* определили в 1,0% случаев. Грамотрицательные бактерии также являлись наиболее частыми возбудителями инфекции дыхательных путей, включая ВАП и внутрибольничную пневмонию/трахеобронхит (*Acinetobacter baumannii* — 51,0%, *Klebsiella pneumoniae* — 27,0%, *Pseudomonas aeruginosa* — 12,0%). *Aspergillus spp.* был изолирован в одном случае ВАП. Возбудителями мочевой инфекции преимущественно были *E. faecium* (25,0%) и *E. faecalis* (25,0%). Все штаммы *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Stenotrophomonas maltophilia* были полирезистентными.

Пациенты, у которых диагностировали инфекцию, в сравнении с пациентами без инфекции, имели большую продолжительность нахождения в ОРИТ (13 (9; 18) и 4 (2; 8), соответственно;  $p < 0,001$ ), большую продолжительность пребывания в стационаре (19 (14; 29) и 15 (11; 20), соответственно;  $p = 0,001$ ) и выше летальность (47 (57,3%) и 25 (29,0%), соответственно;  $p < 0,001$ ). Септический шок развился у 52 (63%) пациентов с инфекцией.

Таким образом, у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 была выявлена высокая частота внутрибольничной инфекции, которая негативно влияла на исход заболевания. Более чем в половине случаев возбудителями инфекции являлись резистентные штаммы грамотрицательных бактерий. Почти все случаи инфицирования больных

микроорганизмами в ОРИТ отмечены к концу первой недели госпитализации. Факторами риска развития нозокомиальной инфекции были проведение ИВЛ и ВПОТ, положение в прон-позиции, применение нейролептиков. Прокальцитонин является полезным биомаркером для идентификации бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19.

### Эффективность и безопасность адъювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: дексмететомидин

В ретроспективное исследование №5 по изучению клинической эффективности дексмететомидина в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19 было включено 50 больных (25 мужчин, 25 женщин) в возрасте от 39 лет до 86 лет (медиана - 64 года). В группу, которая получала седацию дексмететомидином, вошли 29 (58%) пациентов, в контрольную группу, в которой для седации использовали пропофол или мидазолам, вошли 21 (42%) пациент.

Между группами не было различий по газовому составу артериальной крови, однако, в группе пациентов, в которой использовали дексмететомидин, в сравнении с контрольной группой, уровень лимфоцитов был больше на 3-ий ( $p = 0,006$ ) и на 5-ый день ( $p = 0,006$ ). Также отмечены различия в НЛС на 5-ый день ( $p = 0,002$ ). При этом статистически достоверных изменений уровней СРБ и прокальцитонина не наблюдалось. Частота делирия не различалась между группами и составила 41 и 48%, соответственно ( $p = 0,661$ ) (Таблица 5).

Таблица 5 - Исходы лечения пациентов с COVID-19 (n = 50)

Показатель	Дексмететомидин (n=29)	Контрольная группа (n=21)	p
Продолжительность лечения в отделении интенсивной терапии, дни	17 (11; 29)	13 (10,5; 24,5)	0,330
Продолжительность лечения в госпитале, дни	32 (20; 39,5)	23 (18,5; 30)	0,080
Продолжительность искусственной вентиляции легких, дни	15 (10; 24) (n=23)	12 (9; 20) (n=20)	0,179
Частота делирия, n (%)	12 (41%)	10 (48%)	0,661
Летальность, n (%)	3 (10,3%)	9 (42,9%)	<b>0,008</b>

Примечание: Данные представлены в виде медианы и перцентилей (0,25–0,75), абсолютной (n) и относительной (%) частоты

Длительность нахождения в ОРИТ и стационаре, а также продолжительность ИВЛ была сопоставима между группами. Тем не менее, госпитальная летальность в группе исследования оказалась существенно ниже, чем в группе дексмететомидина (10,3% и 42,9%, соответственно;  $p = 0,008$ ). ОШ летального исхода в группе дексмететомидина было 0,15; 95% ДИ 0,03 – 0,67.

Анализ Каплана-Мейера (Рисунок 13) показал, что вероятность летального исхода была значительно выше в контрольной группе ( $p = 0,003$ ).

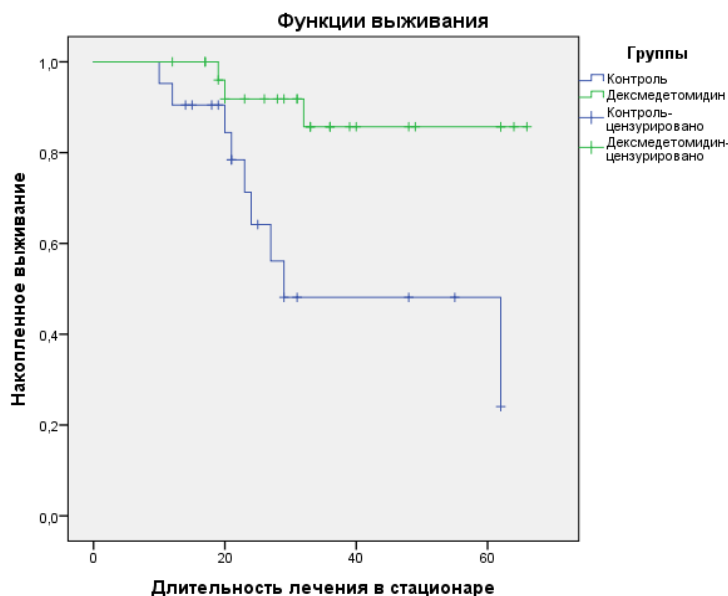


Рисунок 13 - Влияние применения дексмететомидина на летальность пациентов с тяжелым течением COVID-19

Таким образом, в результате исследования выявлено, что в группе лечения летальность была почти в 4 раза меньше, чем в группе контроля. Выявленная взаимосвязь применения дексмететомидина с нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением и числом лимфоцитов позволяет предположить иммуноопосредованное влияние на исход у этой категории пациентов. Дексмететомидин может безопасно использоваться в ОРИТ у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

### **Эффективность и безопасность адъювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: ингаляционный сурфактант**

Всего в исследование было включено 39 пациентов (20 мужчин, 19 женщин) в возрасте от 43 лет до 76 лет (медиана - 62). 20 пациентов получали стандартную терапию, 19 пациентов дополнительно к стандартной терапии получали ингаляционный Сурфактант в дозе 75 мг x 2 раза в сутки через компрессорный небулайзер PARI Boy LL в течение 5 дней.

В группе терапии сурфактантом к 10-му дню от начала терапии наблюдалась достоверно лучшая динамика  $pO_2$  (96,2 (90,8; 104) мм.рт.ст. и 84,3 (69,5; 96,4) мм.рт.ст., соответственно;  $p < 0,05$ ) и  $pCO_2$  (28,5 (26,3; 35,4) мм.рт.ст. и 45,5 (38,7; 52,2) мм.рт.ст., соответственно;  $p < 0,01$ ) в артериальной крови, а также показателей СРБ в сравнении с пациентами на ВПКТ, но без введения сурфактанта (99,6 (31,4; 251,1) и 162,05 (104,2; 239,4);  $p < 0,05$ ). Существенные различия между группами были выявлены в частоте ИВЛ (21% и 70%;  $p < 0,01$ ) и летальности (10% и 50%;  $p < 0,01$ ). ОШ необходимости в ИВЛ в группе сурфактаната составило 0,14; 95% ДИ 0,03 – 0,49, ОШ развитие летального исхода 0,12; 95% ДИ 0,02 – 0,64. Хотя длительность ИВЛ, пребывания в ОРИТ и стационаре достоверно не отличалась (Таблица 6).

Таблица 6 - Основные показатели и исходы в группах (n = 39)

Показатель	Группа терапия сурфактантом, n = 19	Группа стандартная терапия, n = 20	p
Длительность госпитализации (дни)	18 (15; 24)	19 (14,5; 23,5)	НД
Длительность пребывания в ОРИТ (дни)	9 (6; 12)	11 (7,0; 13,5)	НД
Переведены на ИВЛ (n/%)	4/21%	14/70%	<b>&lt;0,01</b>
Длительность ИВЛ (дней)	9,5 (6; 11)	10 (7; 16)	НД
Умерли (n/%)	2/10,5%	10/50%	<b>&lt;0,01</b>
Выписаны/переведены в другие учреждения (n/%)	17/89,5%	10/50%	<b>&lt;0,01</b>
$PaO_2$ (мм рт. ст.) на 10-й день от начала терапии	96,2 (90,8; 104)	84,3 (69,5; 96,4)	<0,05
$PaCO_2$ (мм рт. ст.) на 10-й день от начала терапии	28,5 (26,3; 35,4)	45,5 (38,7; 52,2)	<b>&lt;0,01</b>
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ на 10-й день от начала терапии	10,57 (6,96; 14,08)	12,49 (7,93; 14,63)	НД
Лимфоциты, $\times 10^9/л$ на 10-й день от начала терапии	1,15 (0,6; 2,37)	1,42 (0,52; 1,72)	НД
С-реактивный белок (мг/л) на 10-й день от начала терапии	8,95 (6,15; 18,95)	163,2 (45,2; 222,2)	<b>&lt;0,01</b>
Д-димер (мкг/л) на 10-й день от начала терапии	0,37 (0,34; 1,54)	0,96 (0,47; 1,85)	НД

Ни у одного из пациентов не было отмечено побочных эффектов или непереносимости ингаляционного сурфактанта, потребовавшего отмены или коррекции дозы препарата.

Для того чтобы исключить влияние терапии моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 и гипериммунной антиковидной плазмы на исход, мы оценили показатели частоты перевода на ИВЛ и летальности у 6 больных на ВПКТ, получивших сурфактант, которым не вводились тоцилизумаб или сарилумаб и гипериммунная плазма. В результате дальнейшего сравнения было выявлено, что в группе пациентов, которые получали сурфактант, у 2 больных (33,3%) была начата ИВЛ и один пациент умер (16,6%). Среди 17 пациентов на ВПКТ, не получивших ни сурфактант, ни моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 и гипериммунную антиковидную плазму, эти показатели составили 14 (82,3%) и 10 (58,8%) соответственно.

Таким образом, ретроспективный анализ течения заболевания и исходов у пациентов с COVID-19 тяжелого течения, находящихся на высокопоточной кислородотерапии, показал, что назначение ингаляционного сурфактанта до перевода больных на искусственную вентиляцию легких способно сдерживать прогрессирование дыхательной недостаточности, предотвратить ИВЛ и улучшить выживаемость.

### **Эффективность и безопасность адьювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: холекальциферол**

Целью данного проспективного исследования было изучение влияния заместительной терапии холекальциферолом на иммунный статус и показатели воспаления у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. В работу было включено 106 пациентов (53 мужчины, 53 женщины) в возрасте от 28 лет до 95 лет (медиана - 66 лет).

Исходная средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке крови составила 13,1 (стандартное отклонение, 9,3) нг/мл; медиана 10,8 (6,8; 15,8) нг/мл. 48 (51%) из 106 пациентов имели тяжелый дефицит витамина D (менее 10 нг/мл). Не было выявлено различий между группами в концентрациях 25 (OH) D при поступлении в ОРИТ ( $p = 0,57$ ).

Первичный исход. На 7-й день у пациентов в группе витамина D3 было значительно более высокое число НК-клеток и НКТ-клеток, а также более высокое НЛС, чем в группе плацебо (таблица 7). По другим параметрам статистически значимых различий не наблюдалось, однако количество лимфоцитов, концентрация СРБ и прокальцитонина, стали ниже в группе витамина D3, чем в группе плацебо, несмотря на более высокий уровень при поступлении в ОРИТ.

Таблица 7 - Динамика количества лимфоцитов и маркеров воспаления в группах витамина D3 и плацебо до лечения и на 7-е сутки после лечения

Показатели	Витамин D3 (n=52 «до»; n=38 «после»)		p value <sup>1</sup>	Плацебо (n=54 «до»; n=18 «после»)		p value <sub>1</sub>	p value <sup>2</sup>
	До	После		До	После		
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	0,71 (0,54; 0,98)	0,78 (0,42; 1,22)	<b>0,01</b>	0,9 (0,6; 1,1)	1,18 (0,81; 1,53)	0,73	0,05
НК клетки CD3-CD56+CD16+, %	1,26 (0,79; 1,99)	9,76 (0,93; 19,7)	<b>0,001</b>	1,3 (0,89; 2,6)	0,92 (0,57; 10,5)	0,39	<b>0,03</b>
НКТ клетки CD3+CD56+CD16+, %	0,50 (0,33; 1,33)	2,61 (0,76; 12,4)	<b>0,001</b>	0,89 (0,17; 2,3)	0,45 (0,07; 0,79)	0,15	<b>0,001</b>
НЛС	10,43 (6,9; 15,9)	12,5 (7,1; 28,2)	0,33	8,48 (5,1; 13,7)	8,3 (4,9; 11,8)	0,5	<b>0,01</b>
Интерлейкин-6, пг/мл	190 (97; 621)	312 (114; 2156)	0,38	76,6 (31; 316)	275 (48,5; 4666)	0,00	0,90
С-реактивный белок, мг/л	194 (91,7; 278)	84,6 (13,2; 200)	<b>0,002</b>	125 (85; 194)	138 (62; 247)	0,76	0,07
Прокальцитонин, нг/мл	0,54 (0,24; 2,02)	1,12 (0,32; 1,89)	<b>0,02</b>	0,29 (0,13; 0,81)	1,4 (0,41; 11,9)	<b>0,009</b>	0,32
<p>Примечание: Данные представлены как n (%), среднее (±стандартное отклонение) или Me (25-75). * - p меньше 0,05.  <sup>1</sup> P - рассчитывали с помощью критерия Уилкоксона, критерия <math>\chi^2</math> или точного критерия Фишера, в зависимости от условий  <sup>2</sup> P - рассчитаны с помощью критерия Манна-Уитни между группами витамина D3 и плацебо на 7-й день. ЛС - нейтрофил-лимфоцитарного соотношения</p>							

Сравнительный анализ лабораторных показателей до и после лечения показал, что в группе витамина D3, в отличие от группы плацебо, наблюдалось статистически значимое увеличение числа лимфоцитов, НК- и НКТ-клеток, а также снижение уровня СРБ (таблица 7). В обеих группах наблюдалось статистически значимое повышение уровня прокальцитонина после лечения, с более выраженным увеличением в группе плацебо, чем в группе лечения витамином Д (483% и 207%).

Вторичные исходы. Летальность в ОРИТ составила 37% в группе витамина D3 (19 из 52 пациентов) и 50% в группе плацебо (27 из 54 пациентов); p = 0,23), ОШ 0,576; 95% ДИ 0,265,

1,252;  $p = 0,18$ . Продолжительности пребывания в ОРИТ и в стационаре в группе витамина D3 статистически значимо отличались от группы плацебо: 15,5 (8; 22) дней в группе витамина D3 и 8 (2; 15,3) дней в группе плацебо ( $p = 0,001$ ) и продолжительность пребывания в стационаре: 20,5 (14,8; 33) дней для группы витамина D3 и 14,5 (10; 23) дня для группы плацебо ( $p = 0,007$ ).

Для выявления зависимости функции риска от независимых переменных-факторов для внутрибольничной летальности у пациентов в группе лечения витамином D3 по сравнению с группой плацебо был проведен регрессионный анализ Кокса, который выявил, что ОШ развития летального исхода для пациентов с ИБС составил 1,946 (95% ДИ: 1,043, 3,628),  $p = 0,03$ .

Между группами не было выявлено различий в частоте использования вазопрессоров, однако в группе лечения витамином D3 продолжительность ИВЛ была больше (15 (11; 19) дней и 10 (4; 16,5) дней;  $p = 0,02$ ). Не было выявлено достоверных различий между группой витамина D3 и группой плацебо по частоте внутрибольничной инфекций (60% и 41%;  $p = 0,05$ ). Однако среди пациентов в группе витамина D3 у 44% были положительные результаты бактериологических исследований крови по сравнению с 24% в группе плацебо,  $p = 0,03$ .

При поступлении в ОРИТ исходные уровни витамина D положительно коррелировали с количеством НКТ-клеток ( $r = 0,6$ ; 95% ДИ 0,38, 0,76;  $P = 0,001$ ), в отличие от НК-клеток, у которых такой связи не было ( $r = 0,26$ ; 95% ДИ 0,26, 0,5;  $p = 0,06$ ). На 7-й день лечения уровни витамина D положительно коррелировали с числом НК-клеток ( $r = 0,67$ ; 95% ДИ 0,42, 0,82;  $p = 0,001$ ) и числом НКТ-клеток ( $r = 0,41$ ; 95% ДИ 0,08, 0,65;  $p = 0,01$ ). Кроме того, положительная корреляция была выявлена между исходным дефицитом витамина D (менее 9,9 нг/мл) и количеством НКТ-клеток на 7-й день ( $r = 0,49$ ; 95% ДИ 0,13, 0,73;  $p = 0,008$ ) и положительная корреляция между недостаточностью витамина D (10–20 нг/мл) и количеством НК-клеток на исходном уровне ( $r = 0,39$ ; 95% ДИ 0,07, 0,64;  $p = 0,02$ ).

Таким образом, применение витамина D3 по сравнению с плацебо у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 в дозе 60 000 ЕД в неделю с последующим приемом 5000 ЕД в день приводит к статистически значимому увеличению количества НК-клеток и НКТ-клеток и снижению уровня СРБ. Статистически значимое повышение уровня прокальцитонина на 7-й день после лечения отметили в обеих группах пациентов, однако более выраженное его увеличение было в группе плацебо. Частота летальности в группе витамина D была меньше, чем в группе плацебо, однако не достигала степени статистической достоверности.

## АЛГОРИТМ

В результате исследования был создан алгоритм диагностики и лечебной тактики у пациентов с тяжелыми формами COVID-19:

1. У пациентов с тяжелыми формами COVID-19 при поступлении в ОРИТ проводится расширенный лабораторно-инструментальный скрининг (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови включающий провоспалительные маркеры, витамин Д, расширенная коагулограмма с определением антитромбина III, протеина С и S, антигена фактора Виллебранда, тромбоэластограмма, ЭКГ, ЭХО-КГ, дуплексное исследование вен нижних конечностей, рентгенограмма легких (при невозможности выполнить КТ легких).

2. На основании полученных данных с использованием модели прогнозирования неблагоприятных исходов (необходимость ИВЛ и летальность) проводится определение риска наступления исходов; данная стратегия позволяет выделить группу пациентов крайне высокого риска и начать дифференцированную терапию у этих пациентов;

3. Коррекция выявленных модифицируемых факторов риска неблагоприятных исходов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 проводится одновременно с патогенетической и симптоматической терапией и включает в себя:

а) при снижении SpO<sub>2</sub> менее 89% начать шаговой алгоритм коррекции дыхательной недостаточности (ВПОТ - прон-позиция - НИВЛ - ИВЛ - ЭКМО); у пациентов на самостоятельном дыхании начать терапию ингаляционным сурфактантом в дозе 75 мг 2 раза в сутки через небулайзер;

б) коррекция гипергликемии (более 12 ммоль/л) осуществляется путем постоянной инфузии короткого инсулина с регулярным определением глюкозы до достижения целевого уровня 6 - 9 ммоль/л;

в) при лимфопении выполняется субанализ субпопуляции лимфоцитов (NK- клетки и НКТ - клетки), и в случае низких их значений в рамках иммуномодуляции вводится холекальциферол по схеме 60 000 МЕ один раз в семь дней с последующей ежедневной поддерживающей дозировкой холекальциферола 5000 МЕ;

г) при высоком нейтрофил-лимфоцитарном соотношении определяется концентрация прокальцитонина для исключения бактериальной инфекции;

д) при концентрации прокальцитонина более 0,4 нг/мл проводится скрининг очага бактериальной инфекции и начинается эмпирическая антибактериальная терапия; у пациентов, находящихся в ОРИТ более 6 дней, выбор антибактериальных препаратов должен быть направлен против полирезистентных штаммов *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Stenotrophomonas maltophilia*;



е) повышение уровня D-димера (2,3 нг/мл) у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 является больше показателем неблагоприятного исхода, чем маркером тромботических осложнений; в сочетании с повышенным уровнем СРБ (более 86 г/л) он может служить индикатором для патогенетической иммунотерапии;

ж) повышение антигена фактора Виллебранда более 455% имеет предиктивную способность в определении риска развития тромботических осложнений у пациентов ОРИТ с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19; у таких пациентов целесообразно использование гепаринов в лечебных дозах для профилактики тромботических осложнений;

з) концентрация холекальциферола менее 10 нг/мл ассоциируется с неблагоприятным прогнозом; коррекция гиповитаминоза должна быть проведена в максимально ранние сроки для возможности реализации его положительного эффекта;

з) повышение креатинина и билирубина является признаком развития полиорганной недостаточности и показателем неблагоприятного исхода; у таких пациентов может быть рассмотрено раннее начало экстракорпоральных методов терапии.

4. В связи с высокой частотой тромботических осложнений УЗИ вен нижних конечностей необходимо проводить не реже одного раза в неделю. Всем пациентам в ОРИТ показана фармакологическая профилактика тромботических осложнений антикоагулянтами (НМГ или нефракционированный гепарин) под контролем мониторинга их эффективности. При наличии абсолютных противопоказаний к антикоагулянтам используется перемежающаяся пневмокомпрессия нижних конечностей.

5. У пациентов старшей возрастной группы, которые получают лечебные дозы антикоагулянтов и которым проводятся экстракорпоральные методы терапии, должен осуществляться регулярный мониторинг геморрагических осложнений.

6. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID -19 для седации и лучшей приверженности к проведению респираторной терапии препаратом выбора является дексметомидин.

## **ВЫВОДЫ**

1. Характерными клинико-лабораторными особенностями группы пациентов с тяжелым течением и крайне тяжелым течением COVID-19 при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии являются: пожилой и старческий возраст (медиана 72 года), повышенная масса тела (индекс массы тела  $30 \text{ кг/м}^2$ ), наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, наличие системной воспалительной реакции, повышение D-димера более

0,86 мкг/л и тропонина Т более 31 пг/мл, выраженная гипоксемия, признаки гиповолемии, наличие тромботических осложнений.

2. В разработанной модели прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 факторами риска явились: нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение более 6,9, уровень глюкозы более 12 ммоль/л, тропонина Т более 16 пг/мл, СРБ более 86 мг/л, прокальцитонина 0,1 нг/мл и более, D-димера более 2,3 мкг/мл, сниженные SpO<sub>2</sub> менее 89%, лимфоциты менее  $0,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты менее  $148 \times 10^9$ /л, холекальциферол менее 10,5 нг/мл, наличие признаков органной дисфункции.

3. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в 94% определяется различной степени гиповитаминоз D. Снижение холекальциферола менее 10 нг/мл ассоциируется с повышенной летальностью (ОШ 5,63; 95% ДИ: 1,35 - 23,45) и более частой необходимостью в ИВЛ (ОШ 4,14; 95% ДИ 1,48 – 11,63), и преимущественно определялся у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом. Применение витамина D у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 значительно увеличивает количество НК-клеток и НКТ-клеток ( $p = 0,001$ ) и приводит к снижению уровня СРБ ( $p = 0,002$ ).

4. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 частота тромботических осложнений в ОРИТ составляет 19,7%, геморрагических – 5,2%. Тромбозы вен нижних конечностей являются ведущими в структуре венозных тромботических осложнений. Факторами риска развития тромботических осложнений являются применение норэпинефрина (ОШ 2,14; 95% ДИ 1,26 - 3,62,  $p = 0,004$ ), нейромышечных релаксантов (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,24 - 3,27,  $p = 0,004$ ), ИВЛ (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,16 - 3,51,  $p = 0,013$ ), а также развитие делирия (ОШ 1,97; 95% ДИ 1,28 - 3,18,  $p = 0,005$ ).

5. Частота внутрибольничной инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 составляет 48,8%. Данные осложнения возникают на 6 дней день пребывания в ОРИТ и негативно влияют на исход заболевания. Более чем в половине случаев возбудителями инфекции являются резистентные штаммы грамотрицательных бактерий. Факторами риска развития нозокомиальной инфекции были проведение ИВЛ (ОШ 15,77; 95% ДИ 6,53 - 38,13,  $p > 0,001$ ) и ВПКТ (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,18 - 4,18,  $p = 0,012$ ), положение в про-позиции, (ОШ 5,62; 95% ДИ 2,57 - 12,29,  $p = 0,001$ ), применение нейролептиков (ОШ 3,13; 95% ДИ 1,57 - 6,24,  $p=0,001$ ).

6. Применение дексметомидина в рамках терапии COVID-19 в ОРИТ является безопасным и способствует снижению нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения ( $p = 0,002$ ) и летальности (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,03 – 0,67).

7. Применение экзогенного сурфактанта у пациентов, находящихся на ВПКТ, позволяет снизить потребность в проведении ИВЛ (ОШ 0,14; 95% ДИ 0,03 – 0,49) и улучшить выживаемость (ОШ 0,12; 95% ДИ 0,02 – 0,64).

8. На основании полученных данных исследования был создан алгоритм диагностической и лечебной тактики у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, позволяющий выявить группу пациентов крайне высокого риска и оптимизировать эффективность терапии у данной категории пациентов, а также снизить количество осложнений, возникающих во время их лечения в ОРИТ.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 при выявлении модифицируемых факторов риска неблагоприятного исхода необходимо начать коррекцию в кратчайшие сроки согласно разработанному алгоритму.

2. Выявленная высокая частота тромботических осложнений у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 еще до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии и во время их пребывания в отделении диктует необходимость обязательного дуплексного сканирования вен нижних конечностей всем больным при поступлении и в динамике.

3. Назначение низкомолекулярных гепаринов в повышенных дозировках у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 должно проводиться под контролем анти-X активности.

4. Учитывая схожесть симптомов бактериального и вирусного сепсиса, назначение эмпирической антибактериальной терапии должно основываться на данных концентрации прокальцитонина, и при повышении его концентрации более 0,4 нг/мл необходимо назначение антибактериальных препаратов.

5. Учитывая выявленную высокую распространенность бактериальных осложнений при тяжелом течении COVID-19, в том числе вызванную полирезистентными бактериями, необходимо проведение регулярного микробиологического мониторинга с установлением антибиотикочувствительности выделенных возбудителей.

6. Ингаляция экзогенного сурфактанта целесообразна у пациентов на самостоятельном дыхании с тяжелым течением COVID-19 в рамках их базовой патогенетической терапии.

7. Дексметомидин является препаратом выбора при проведении седации у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии с учетом его мультимодального эффекта.

8. Концентрация 25-гидроксивитамина D менее 10 нг/мл является показанием для назначения препаратов витамина D. У пациентов со сниженными значениями НК-клеток и НКТ-клеток и воспалительной реакцией целесообразно применение холекальциферола в рамках иммунотерапии совместно с базовой патогенетической терапией.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа. / А. В. Аверьянов, Т. В. Клыпа, **М. В. Бычинин** [и др.]. // **Медицинский совет**. - 2020. - №17. - С. 75–80. [Scopus]

2. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения / Т. В. Клыпа, **М. В. Бычинин**, И. А. Мандель [и др.]. // **Клиническая практика**. - 2020. - № 11 (2). - С. 6 – 20.

3. Predictors of the severe disease of patients admitted to an ICU with COVID-19 / Т.В. Клыпа, **М. V. Bychinin** [et al.]. // **Intensive Care Medicine Experimental**. – 2020. - № 8 (2). – P. 391.

4. Vitamin D levels on admission to predict ICU mortality in patients with Covid-19. / **М. V. Bychinin**, I.A. Mandel, T.V. Klypa [et al.]. // **Intensive Care Medicine Experimental**. – 2020. - 8(2): 001377.

5. Влияние сроков начала реабилитации в отделении реанимации на результаты лечения пациентов с пневмонией / С. А. Андрейченко, **М. В. Бычинин**, Т. В. Клыпа, А. А. Еременко // **Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры**. - № 2021. - №98 (6-2). - С. 11 - 16. [Scopus].

6. Incidence and predictors of venous thromboembolic complications in ICU - admitted COVID-19 patients / **М. V. Bychinin**, I.A. Mandel, T.V. Klypa [et al.]. // **Intensive Care Medicine Experimental**. – 2021. - № 9 (Suppl 1). – P. 1006.

7. Синдром приобретенной в ОРИТ слабости у больных с дыхательной недостаточностью / С. А. Андрейченко, **М. В. Бычинин**, Д. И. Коршунов, Т. В. Клыпа // **Клиническая практика**. - 2021. - № 12 (2). - С. 5 - 13.

8. Эффективность дексметомидина у пациентов с тяжелым течением COVID-19 / С. А. Андрейченко, **М. В. Бычинин**, И. А. Мандель, Т. В. Клыпа // **Клиническая практика**. - 2021. - №12 (4). - С. 5 – 11.

9. Венозные тромбоэмболические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 / **М. В. Бычинин**, И. А. Мандель, Т. В. Клыпа [и др.] // **Анестезиология и реаниматология**. - 2021. - №4. - С. 41 - 47. [Scopus]

10. Распространенность гиповитаминоза D у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии / **М. В. Бычинин**, И. А. Мандель, Т. В. Клыпа [и др.]. // **Клиническая практика**. - 2021. - № 12(1). - С. 25 – 32.
11. Low circulating vitamin D in intensive care unit-admitted COVID - 19 patients as a predictor of negative outcomes / **M. V. Bychinin** // **The journal of Nutrition**. - 2021. - 151 - P. 2199 - 2205. [Scopus, Web Of Science]
12. **Bychinin, M. V.** Reply to M Speeckaert and J Delanghe. / M. V. Bychinin, T. V. Klypa, I. A. Mandel // **The Journal of Nutrition**. - 2021. - №151 (8). - P. 2500 - 2501. [Scopus, Web Of Science]
13. Трудности лечения осложнений и реабилитации после COVID-19 / С.А. Андрейченко, М.А. Слепухина, **М.В. Бычинин** [и др.]. // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. - 2022. - № 19 (4). - С. 89 - 96. [Scopus]
14. Рациональная стратегия поддержания противовирусного иммунитета к новым вариантам SARS-CoV-2 / В. П. Баклаушев, Г. М. Юсубалиева, **М. В. Бычинин** [и др.]. // **Клиническая практика**. - 2022. - №13 (3). С. 43 - 55.
15. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 / **М. В. Бычинин**, И. О. Антонов, Т. В. Клыпа [и др.]. // **Общая реаниматология**. - 2022. - №18 (1). - С. 4 -10. [Scopus]
16. Регионарная церебральная оксигенация у пациентов с тяжелым течением COVID-19 / **М. В. Бычинин**, С. А. Андрейченко, Т. В. Клыпа, И. А. Мандель // **Общая реаниматология**. - 2022. - №18(5). - С. 6 - 9. [Scopus]
17. Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациентов реанимационного профиля первой и второй волн пандемии COVID-19 / **М. В. Бычинин**, Т. В. Клыпа, И. А. Мандель [и др.]. // **Анестезиология и реаниматология**. - 2022. - №4. - С. 57 - 65. [Scopus]
18. Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 / **М. В. Бычинин**, Т. В. Клыпа, И. А. Мандель [и др.]. // **Анестезиология и реаниматология**. - 2022. - №2. С. 24 - 32. [Scopus]
19. Степень тяжести заболевания COVID-19 сопровождается изменением экспрессии поверхностного маркера CD38 в Т-лимфоцитах и НК-клетках / Ю. Д. Вавилова, А. А. Бойко, **М. В. Бычинин** [и др.]. // **Медицинский академический журнал**. - 2022. - Т. 1. - № 2.
20. Effect of vitamin D3 supplementation on cellular immunity and inflammatory markers in COVID-19 patients admitted to the ICU / **M. V. Bychinin**, T. V. Klypa, I. A. Mandel [et al.]. // **Scientific Reports**. - 2022. - № 12 (1). - P. 604. [Scopus, Web Of Science]

21. Минимизация лабораторной кровопотери у реанимационных пациентов / Т.В. Клыпа Т.В., Э. А. Чиган., М. В. Бычинин [и др.]. // **Тромбоз, гемостаз и реология.** – 2023. - № 3. – P. 45 – 52. [Scopus, Web Of Science]
22. Coordinated Loss and Acquisition of NK Cell Surface Markers Accompanied by Generalized Cytokine Dysregulation in COVID-19 / М. О. Ustiuzhanina, J. D. Vavilova, **М. V. Bychinin** [et al.]. // **International Journal of Molecular Sciences.** - 2023. - № 24 (3). - P. 1996. [Scopus, Web Of Science]
23. Vavilova, J. D. Alterations in the CD56- and CD56+ T Cell Subsets during COVID-19 / J. D Vavilova, М. О. Ustiuzhanina, **М. V. Bychinin** [et al.]. // **International Journal of Molecular Sciences.** - 2023. - № 24 (10). - P. 9047. [Scopus, Web of Science, PubMed]

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ACE2 - ангиотензин конвертирующий фермент 2

ACL TOP 300 CTS - автоматический анализатор коагуляции

SAM-ICU - шкала оценки спутанности сознания в отделении реанимации и интенсивной терапии

Coronavirus Disease 2019 - COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SAR-COV2 в 2019 г.

MAC - терминальные комплексы комплемента C5b-9

NK клетки – естественные киллеры

NKT клетки – естественные киллеры Т-клеток

RASS - шкала возбуждения-седации Ричмонда

Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2 - тяжелый острый респираторный синдром-2

TF - тканевой фактор

TIE - ангиопоетин (Ang)-2-тирозинкиназные рецепторы

TNF - фактор некроза опухоли

tPA - тканевой активатор плазминогена

VWF - фактор фон Виллебранда

АГ - артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АТ III - антитромбин III

АФВ - антиген фактора фон Виллебранда

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж  
ВАП - вентилятор-ассоциированная пневмония  
ИК – инфекции кровотока  
ВТЭО – венозно - тромбоэмболические осложнения  
ДВС-синдром - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови  
ДЗЛА - давление заклинивания в легочной артерии  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
ИБС - ишемическая болезнь сердца  
ИВЛ –искусственная вентиляция легких  
ИЛ – 6 - интерлейкин-6  
ИЛ-1 $\beta$  - интерлейкин-1 бета  
КК – клиренс креатинина  
КТ – компьютерная томография  
ЛС – легочный сурфактант  
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость  
НМГ - низкомолекулярные гепарины  
НПивл - нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ  
НТИВЛ - вентилятор-ассоциированный трахео-бронхит  
НФГ - нефракционированный гепарин  
ОДН – острая дыхательная недостаточность  
ОПЛ – острое повреждение легких  
ОПП - острое повреждение почек  
ОРДС – острый респираторный дистресс синдром  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ПЦР - полимеразная цепная реакция  
СРБ - С-реактивный белок  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
СПОН - синдром полиорганной дисфункции  
Сурфактант БЛ – оригинальный природный сурфактант  
ТГВ – тромбоз глубоких вен  
ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФНО-альфа - фактор некроза опухоли-альфа  
ХБП - хроническая болезнь почек

ЦНС – центральная нервная система

Шкала SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

Шкала APACHE - шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния

ЭКМО - экстракорпоральная мембранная оксигенация