

*На правах рукописи*



**Бровко Михаил Юрьевич**

**Факторы риска неблагоприятного течения, лечение и прогноз COVID19-ассоциированной  
пневмонии у госпитализированных пациентов**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2023

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

**Научные консультанты:**

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

**Авдеев Сергей Николаевич**

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

**Моисеев Сергей Валентинович**

**Официальные оппоненты:**

**Карнаушкина Мария Александровна**, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, профессор кафедры

**Терпигорев Станислав Анатольевич**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Институт усовершенствования врачей, кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой

**Бабанов Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Владислава Васильевича Косарева, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» октября 2023 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ 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 «\_\_»\_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор



**Дроздов Владимир Николаевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В декабре 2019 г. в Китае началась вспышка инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) и получившей название COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Эта инфекция вскоре приобрела глобальный характер, охватив практически все страны земного шара и выдвинув большое количество новых – не только медицинских, но и социальных задач, требующих незамедлительного решения. За 2020 год в Российской Федерации (РФ) отмечены две «волны» роста заболеваемости и смертности. «Первая волна» продлилась с марта по август 2020 года, а пиковые показатели заболеваемости и суточной смертности в этот период составили 10000-12000 и 100-200 случаев, соответственно. Пиковые показатели заболеваемости и суточной смертности во «вторую волну», длившуюся с октября 2020 года до марта 2021 года, были выше и составили 28000-29000 и 500-600 случаев, соответственно.

У большинства пациентов новая коронавирусная инфекция протекала в легкой степени, хотя у некоторых пациентов вирусная пневмония осложнялась развитием острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), что влияло на выживаемость больных (Docherty et al. 2020; Guan et al. 2020; Wang et al. 2020). Другими факторами, оказывающими негативное влияние на прогноз заболевания, являлись возраст заболевших и наличие сопутствующих патологий (Bialek et al. 2020; Chow et al. 2020; O'Horo et al. 2021). Показатели летальности и спектр влияющих на нее факторов варьировались не только в разных странах, но и среди различных медицинских организаций внутри одной страны, поэтому большое значение имеет подробный анализ российской популяции пациентов с COVID-19 для обоснования активной тактики ведения.

Причину формирования ОРДС при SARS-CoV-2 инфекции связывают с гипервоспалительным ответом, сопровождающимся резким повышением концентрации в сыворотке крови различных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ)-1 b, ИЛ-6, ИЛ-18 и интерферон- $\gamma$  (Henderson et al. 2020; Mehta et al. 2020). Эффективное этиологическое лечение при COVID-19, способное предотвратить развитие избыточного иммунного ответа, отсутствует. В клинической практике для лечения COVID-19 средней тяжести и тяжелого течения широко применяют глюкокортикостероиды (ГКС) и антицитокиновые препараты, в частности, ингибиторы ИЛ-6, которые были изучены в многочисленных наблюдательных и рандомизированных клинических исследованиях (Cavalli et al. 2020). Учитывая относительно небольшое количество данных о применении антицитокиновой терапии у пациентов с COVID-19, основной фокус исследований

преимущественно на пациентах с легкими формами заболевания, а также неоднозначность полученных результатов в отношении влияния на различные конечные точки, представляет интерес продолжение изучения эффективности этой группы препаратов в профилактике перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), смерти и оценки безопасности терапии у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

В настоящее время основные надежды в борьбе с пандемией связывают с вакцинацией. В различных исследованиях продемонстрировано снижение как заболеваемости, так и летальности среди вакцинированных пациентов (Lopez Bernal et al. 2021; Stupica et al. 2022; Tenforde et al. 2021). Тем не менее, уровень вакцинации от COVID-19 среди населения РФ относительно невелик (Solís Arce et al. 2021). При этом, нерешительность в отношении вакцин выше среди пациентов с иммунными воспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) и их лечащих врачей из-за не вполне обоснованных опасений о побочных эффектах и рисков обострения основного заболевания. Хотя в мире накоплено достаточно данных о безопасности вакцинации пациентов с ИВРЗ (Xie, Liu, and Liu 2022), исследования, оценивающие эффективность и безопасность векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак, применяемой в нашей стране, у пациентов с ревматологическими заболеваниями еще не были обобщены.

### **Степень разработанности темы**

Показатели летальности пациентов с COVID-19 значительно различаются в различных странах. Внегоспитальная летальность в Китае составила 2,3% (Wu and McGoogan 2020), в клинике Мейо в США – 0,5% (O’Horo et al. 2021). Летальность пациентов, госпитализированных в стационар была выше, достигая максимума в отделениях реанимации – в клинике Мейо она составила 7,1-11,3%, соответственно (O’Horo et al. 2021), в других стационарах США – 21-76,4% (Cummings et al. 2020; Richardson et al. 2020), в Корее – 4,2% (Park et al. 2021), в Англии – 26-37% (Docherty et al. 2020), в Германии – 22-52,5% (Karagiannidis et al. 2020), в Италии – 48,3% (Grasselli et al. 2020). По сводным данным, к факторам, ассоциирующимся с развитием летального исхода, относится более старший возраст, мужской пол и наличие сопутствующих заболеваний (Bialek et al. 2020; Chow et al. 2020; O’Horo et al. 2021; Onder, Rezza, and Brusaferro 2020; Кузовлев et al. 2022). В отдельных работах негативное влияние сопутствующих заболеваний на выживаемость больных SARS-CoV-2 инфекцией нивелируется (McPadden et al. 2021; Wendel Garcia et al. 2020). Существующие различия обосновывают продолжение поиска более значимых ассоциаций клинических данных с исходами заболеваний, что позволяет в ранние сроки стратифицировать пациентов для выбора оптимальной тактики лечения.

Высокая летальность, наблюдаемая в первые месяцы пандемии, могла быть обусловлена и организационными недочетами оказания медицинской помощи, в частности недостаточным привлечением современных технологических возможностей. В то же время, необходимость проведения противоэпидемических мер способствовала ускоренному развитию телемедицинских технологий в некоторых странах, например в Китае (Li et al. 2020) и США (Ramnath et al. 2021). Напротив, в Италии (Ohannessian, Duong, and Odone 2020; Webster 2020) и ряде других стран (Golinelli et al. 2020; Johnsen et al. 2021; Scott, Bai, and Zhang 2021) реализовать все возможности телемедицины в короткие сроки от начала пандемии не удалось из-за отсутствия четкого законодательного регулирования дистанционных медицинских консультаций (Ohannessian et al. 2020; Smith et al. 2020). В России по приказу Минздрава РФ № 171 от 16 марта 2020 г. оперативно организован Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии и реаниматологии для взрослых пациентов COVID-19 (ФДРКЦ) на базе Сеченовского Университета, результаты работы которого к настоящему времени исчерпывающе не проанализированы.

С другой стороны, высокая летальность от COVID-19 в некоторых странах могла быть следствием исходного отсутствия лекарственных средств с доказанной эффективностью против данной инфекции. Это инициировало клинические исследования по применению в качестве патогенетической терапии COVID-19 ингибиторов ИЛ (Davidson et al. 2022), фактора некроза опухоли (Kokkotis et al. 2022), компонентов комплемента (Annane et al. 2020) и других иммуноопосредованных препаратов. Наибольшая эффективность продемонстрирована при использовании ингибиторов ИЛ-6 (Dhillon 2017; Новиков et al. 2021). С учетом влияния ингибиторов янус-киназ на ослабление провоспалительного каскада реакций, активируемых ИЛ-6, широко обсуждалась возможная эффективность их применения на амбулаторном этапе (с учетом доступности пероральных лекарственных форм). К настоящему времени опубликованы результаты только отдельных контролируемых рандомизированных исследований ингибиторов янус-киназ у пациентов с COVID-19 (Guimarães et al. 2021; Kalil et al. 2021).

На показатели летальности также оказывает влияние уровень охвата населения вакцинацией, в том числе больных ИВРЗ, имеющих высокую степень риска тяжелого течения при заражении инфекцией SARS-CoV-2. Данных по оценке безопасности отечественной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с ИВРЗ ранее опубликовано не было.

### **Цель исследования**

Охарактеризовать клинические проявления пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у госпитализированных пациентов, оценить влияние на прогноз заболевания сопутствующих патологий и выбранной лечебной тактики.

### **Задачи исследования**

1. Описать демографические и клинико-лабораторные показатели пациентов с COVID-19, поступавших в Госпиталь для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией.
2. Проанализировать у госпитализированных пациентов структуру сопутствующих заболеваний и их влияние на исходы COVID-19-ассоциированной пневмонии.
3. Определить эффективность и безопасность терапии ингибитором янус-киназ тофацитинибом у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.
4. Установить факторы риска смерти у пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, госпитализированных в реанимационные отделения.
5. Оценить летальность реанимационных больных с COVID-19 в зависимости от максимального уровня респираторной поддержки.
6. Оценить переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) пациентами с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями по сравнению с таковой в общей популяции.
7. Изучить роль телемедицины в улучшении качества оказания помощи пациентам с COVID-19, поступавшим в реанимационные отделения российских лечебных учреждений во время пандемии.

### **Научная новизна**

В исследовании на значительном клиническом материале – более 4000 пациентов – охарактеризован профиль больных, поступающих в стационар, а также пациентов с ОРДС, нуждающихся в интенсивной терапии за первые две волны пандемии COVID-19. Продемонстрирована тенденция к преобладанию пожилых (старше 71 года) пациентов с распространенной вирусной пневмонией, нуждающихся в респираторной поддержке, с признаками высокой инфекционно-воспалительной активности заболевания на момент поступления, а также высокой частотой коморбидных заболеваний.

Впервые проанализированы результаты работы ФДРКЦ на базе Сеченовского Университета, благодаря созданию которого был обеспечен своевременный дистанционный доступ пациентов с COVID-19 к услугам квалифицированных врачей различных специальностей. Выявлено, что общая летальность реанимационных пациентов значительно увеличивалась при необходимости эскалации респираторной поддержки и достигала максимума у пациентов с признаками септического шока. Установлено, что структура факторов, ассоциированных с летальным исходом у пациентов реанимационных отделений РФ, сходна с таковой у пациентов отдельного инфекционного Госпиталя, что свидетельствует о единых механизмах прогрессирования заболевания.

Выявлены важнейшие предикторы летального исхода у больных с COVID-19 ассоциированной пневмонией, к которым относится более старший возраст, степень поражения легких по компьютерной томографии (КТ) на момент поступления, более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), тромбоцитов, Д-димера и креатинина и более низкий уровень лимфоцитов на момент поступления, а также наличие сопутствующих заболеваний, в первую очередь фибрилляции предсердий (ФП), сахарного диабета (СД) 2 типа и гемобластозов. Подтверждена важная роль мониторинга во время госпитализации уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина и ИЛ-6, поскольку нарастание этих показателей ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Получен первый в России опыт применения тофацитиниба у госпитализированных пациентов с COVID-19. Подтвержден благоприятный профиль безопасности терапии тофацитинибом, однако у пациентов с COVID-19 средне-тяжелого течения применение этого лекарственного препарата не имеет преимуществ перед другими терапевтическими тактиками.

Впервые в клинической практике обосновано применение вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов с ИВРЗ. Изучены поствакцинальные нежелательные явления у пациентов с ИВРЗ в сравнении со здоровой контрольной группой. Оценена частота обострений ревматологических заболеваний после применения вакцины. Полученные результаты продемонстрировали удовлетворительную переносимость вакцины и низкую частоту рецидивов основного заболевания.

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

В клинических условиях на достаточно большой выборке пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией охарактеризован профиль пациентов, поступающих в Госпиталь для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что позволило оптимизировать имеющиеся ограниченные ресурсы во время пандемии. Выявленные предикторы летального исхода у больных с COVID-19 (возраст, степень поражения легких по КТ, более высокий уровень СРБ, тромбоцитов, Д-димера и креатинина и более низкий уровень лимфоцитов на момент поступления, наличие ФП, СД 2 типа и гемобластозов) позволили стратифицировать пациентов при поступлении в стационар для применения наиболее активной лечебной тактики.

Охарактеризован успешный опыт работы ФДРКЦ на базе Сеченовского Университета. Полученные практические наработки могут быть применены в будущем не только в период пандемий, но и для повышения доступности услуг квалифицированных врачей различных специальностей в отдаленных регионах России.

Хорошая переносимость и патогенетическая обоснованность применения тофацитиниба при коронавирусной инфекции создает предпосылки использования данного препарата в

группах больных с более легким течением COVID-19, однако его применение у пациентов с COVID-19 средне-тяжелого течения нецелесообразно.

В результате исследования апробировано применение вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов с ИВРЗ. Доказана удовлетворительная переносимость вакцины и низкая частота рецидивов основного заболевания, что подтверждает необходимость и возможность вакцинации во всех группах пациентов, включая и пациентов с ИВРЗ.

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

1. В отдельном Госпитале для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией преобладают полиморбидные пациенты пожилого и старческого возраста с распространенной вирусной пневмонией (более 50% площади легких у 71% пациентов) отличающиеся высокой летальностью – 9,3% вне зависимости от пола, которая увеличивалась с возрастом: в возрасте старше 60 лет в 2,1 раза выше (95% ДИ 1,1-4,4), чем в более молодом возрасте.

2. Среди пациентов нереанимационных отделений риск летального исхода при наличии сахарного диабета повышается в 1,7 раз (95% ДИ 1,1-2,7), опухолевых заболеваний крови – в 2,1 раз (95% ДИ 1,1-3,9); кроме того, с увеличением риска смерти ассоциируется повышение на момент госпитализации сывороточного уровня С-реактивного белка и креатинина, а также ферритина, ЛДГ, ИЛ-6 и глюкозы.

3. Терапия тофацитинибом характеризуется благоприятным профилем безопасности, однако не уменьшает риск наступления комбинированной конечной точки (смерть или перевод на ИВЛ) у пациентов, госпитализированных с COVID-19 средней тяжести (ОР 0,92; 95% ДИ 0,33-2,56).

4. COVID-19-ассоциированная пневмония имеет быстро прогрессирующее течение, являясь основной причиной смерти пациентов. В реанимационных отделениях летальность больных SARS-Cov-2 инфекцией достигает 86,2%. Риск смерти сопряжен с возрастом старше 50 лет, мужским полом и наличием таких заболеваний, как инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях в анамнезе (ОР 1,24, 95% ДИ 1,05-1,46), сахарный диабет 2 типа (ОР 1,27, 95% ДИ 1,11-1,46) и ожирение (ОР 1,28, 95% ДИ 1,11-1,48).

5. В условиях пандемии в такой территориально обширной стране, как Российская Федерация и ограниченных лечебно-диагностических возможностей, в том числе кадрового дефицита, телемедицина позволяет обеспечить своевременный дистанционный доступ к консультативным услугам квалифицированных врачей различных специальностей.

6. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов из группы риска, в частности с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, сопоставимо по безопасности с применением данной вакцины у лиц без ревматических заболеваний.



### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность результатов и выводов исследования подтверждается применением комплексных методов теоретического и эмпирического исследования, репрезентативностью выборки – достаточный клинический материал: 1898 проспективно отслеженных пациентов, а также 2240 пациентов в ретроспективной части; использованием современных диагностических методик и статистической обработкой материала в лицензионной программе IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США), а также на языке Python версии 3.9.12 (PSF, США) в среде разработки Jupyter Notebook.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Научном конгрессе Европейского респираторного общества ERS в г. Барселона (European Respiratory Society ERS International Congress 2021, virtual). Апробация работы состоялась 14 февраля 2023 года на заседании научно-практической конференции кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ИКМ Сеченовского Университета.

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

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации используются в лечебной работе всех отделений Госпиталя для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ФДРКЦ на базе Сеченовского Университета во время пандемии, а также используются в настоящее время по мере необходимости в работе УКБ №3 Сеченовского Университета, прежде всего отделения профпатологии и пульмонологии. Акт № 201 от 10.02.2023. Основные положения диссертации внедрены в учебный процесс и включены в материалы лекций и практических занятий для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ИКМ Сеченовского Университета. Акт № 200 от 10.02.2023.

### **Личный вклад автора**

Вклад автора диссертации заключается в определённом лично исследователем направлении научной работы, формулировке целей, задач и плана исследования. Осуществляя лечебную деятельность, непосредственно принимал участие в практической реализации поставленных задач (набор пациентов, клиническое обследование, участие в телемедицинских консультациях, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, обсуждение результатов в научных публикациях и их внедрение в практику). Автором освоены организационные аспекты создания Федерального дистанционного консультативного центра анестезиологии и реанимации, включая участие в

разработке законодательной базы. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

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

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 3.1.18 Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3, 4 и 5.

### **Публикации**

По результатам исследования автором опубликовано 30 печатных работ, в том числе 14 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, 1 – иная публикация по теме диссертационного исследования, 5 публикаций в сборниках материалов зарубежных международных научных конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 221 странице печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение полученных результатов», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложений и списка литературы. Список литературы содержит 250 источников, из которых 37 отечественных и 213 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 31 рисунками, 52 таблицами, содержит 5 клинических наблюдений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Дизайн исследования включал три этапа: проспективное исследование с экспериментальной частью (I), ретроспективный детальный анализ наиболее тяжелой реанимационной когорты пациентов с COVID-19 (II) и оценка безопасности профилактических мероприятий в одной из наиболее уязвимых групп пациентов (III).

#### Характеристика выборки Госпиталя для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией Сеченовского Университета (далее – Госпиталь)

На I этапе проспективно исследовали факторы неблагоприятного прогноза среди пациентов Госпиталя на базе Университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета за период с 14 апреля 2020 г. по 21 марта 2021 г. Из общего количества пациентов сформирована отдельная выборка, включенная в многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование TOFA-COV-2 (Рисунок 1).

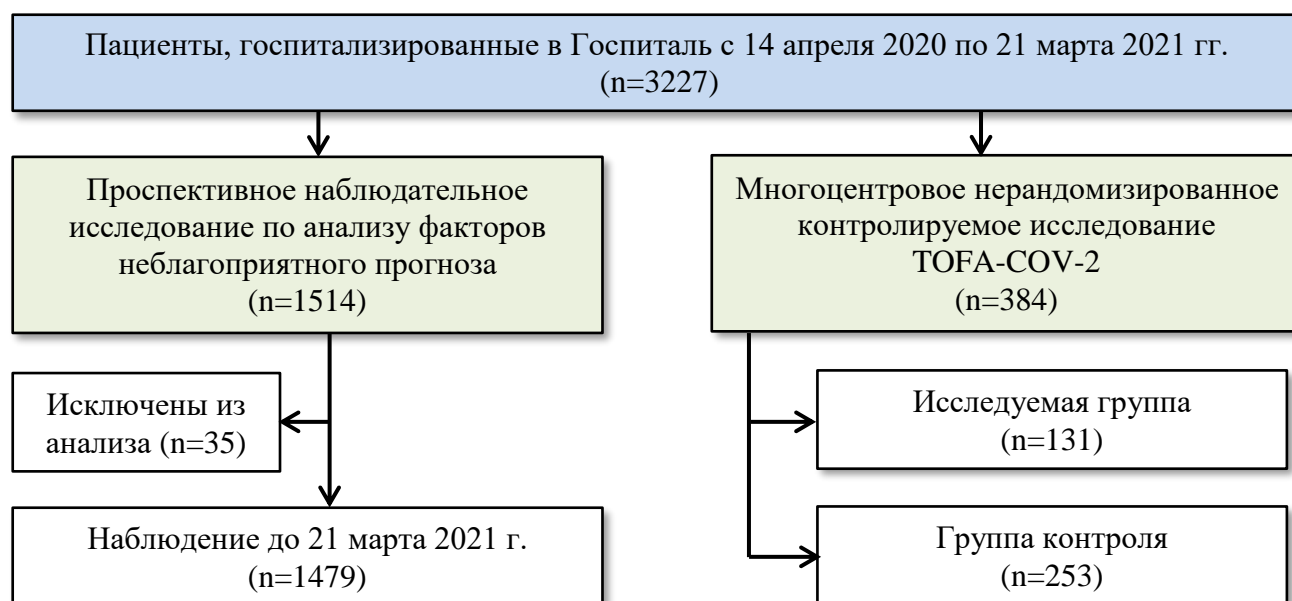


Рисунок 1 – Схема набора данных в исследование (пациенты УКБ 3)

В проспективное наблюдательное многоцентровое исследование включили 1514 взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 инфекции. Диагноз устанавливали на основании идентификации нуклеиновой кислоты вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из носо- и ротоглотки. У пациентов с сомнительным или отрицательным результатом ПЦР диагноз подтверждали при наличии характерных признаков острой респираторной инфекции и изменений на КТ органов грудной клетки (4 или 5 по шкале CO-RADS) и исключении других очевидных причин заболевания. Объем поражения паренхимы легких оценивали в пяти областях в соответствии с

анатомическим строением легких: левая верхняя доля, левая нижняя доля, правая верхняя доля, правая средняя доля и правая нижняя доля (Prokor et al. 2020). Отсутствие признаков вирусной пневмонии классифицировали как КТ-0, зоны “матового стекла” в объеме от 0 до 24% – КТ-1, от 25 до 49% – КТ-2, от 50 до 74% в сочетании с зонами консолидации – КТ-3, более 75% в сочетании с зонами консолидации и ретикулярными изменениями – КТ-4.

У пациентов оценивали демографические данные, клинические проявления SARS-CoV-2 инфекции, методы респираторной поддержки, методы медикаментозной терапии, сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ФП, ожирение, СД 2 типа, респираторные заболевания, ИВРЗ, злокачественные опухоли, гемобластозы), лабораторные показатели в сыворотке крови на момент поступления в стационар (клинический анализ крови, СРБ, Д-димер, креатинин), а также максимальный за период госпитализации уровень маркеров острофазового ответа и органного повреждения (ферритин, ИЛ-6, прокальцитонин (ПКТ), ЛДГ, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), глюкоза).

Критериями диагноза ИБС были: анамнестическое указание на перенесенный инфаркт миокарда, стентирование коронарных артерий или коронарное шунтирование. Наличие в анамнезе хронической сердечной недостаточности не учитывали из-за сложности интерпретации симптомов нарушения кровообращения на фоне острой дыхательной недостаточности. Ожирение диагностировали на основании повышения индекса массы тела: 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение 1 степени, 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup> – 2 степени и  $\geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup> – 3 степени. Стадии хронической болезни почек (ХБП) и острого повреждения почек (ОПП) устанавливали на основании критериев KDIGO и Научного общества нефрологов России. Злокачественные заболевания учитывали, если они были впервые диагностированы в течение последних 5 лет (2016-2021 г.г.).

В субисследование TOFA-COV-2 включали взрослых больных SARS-CoV-2 инфекцией, госпитализированных за период с 17 апреля по 1 августа 2020 г.

#### ***Критерии включения в исследование TOFA-COV-2:***

1. Возраст старше 18 лет;
2. Наличие КТ-признаков двустороннего поражения легких более 25%;
3. По крайней мере один из следующих клинико-лабораторных признаков:
  - стойкая лихорадка ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) в течение 2 и более дней на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) или парацетамола;
  - снижение сатурации кислорода (SpO<sub>2</sub>) менее 93%, при потребности в назальной оксигенотерапии не более 5 л/мин;
  - повышение уровня СРБ более 50 мг/л.

***Критерии не включения в исследование TOFA-COV-2:***

1. Наличие других подтвержденных инфекционных заболеваний;
2. Потребность в ИВЛ на момент включения в исследование;
3. Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле СКD-EPI ниже 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>;
4. Повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
5. Длительная предшествовавшая терапия ГКС или иммуносупрессивная терапия (ИСТ), введение ингибиторов ИЛ-6 и/или терапия ГКС в высоких дозах ( $\geq 250$  мг в пересчете на эквивалентную внутривенную дозу преднизолона) в связи с наличием SARS-CoV-2 инфекции.

Контрольная группа была сформирована случайным образом из той же выборки пациентов с использованием вышеуказанных критериев.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Сеченовского Университета. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на использование экспериментальной терапии в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Протокол исследования зарегистрирован на сайте [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT04750317).

Тофацитиниб назначался в начальной дозе 10 мг два раза в сутки в первый день, затем по 5 мг два раза в сутки со 2 по 5 дни исследования. Снижение дозы до 5 мг один раз в сутки производилось при снижении pСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Доза препарата и длительность терапии были выбраны на основе доз, рекомендуемых для лечения ревматоидного артрита. По нашему мнению большая интенсивность иммуносупрессии, в частности, прием тофацитиниба в большей дозе и в течение более продолжительного времени, не является целесообразной и может быть опасной у пациентов с активной вирусной инфекцией. Ряд нежелательных явлений тофацитиниба, в том числе вторичные инфекции, вызванные бактериальными или вирусными агентами, лимфопения, венозные тромбозно-эмболические события, также часто встречаются и среди госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2 инфекции независимо от приема тофацитиниба (Dhillon 2017).

Все пациенты во время госпитализации получали стандартную терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Тактика лечения определялась лечащим врачом и могла включать инсуффляцию увлажненного кислорода при необходимости (целевой уровень SpO<sub>2</sub>  $\geq 93\%$  в покое), гидроксихлорохин (400 мг дважды в сутки в первый день, затем по 200 мг дважды в сутки на 2-5 дни), азитромицин, лопинавир+ритонавир (400/100 мг дважды в сутки) и низкомолекулярные гепарины в

соответствии с массой тела и рСКФ. Допускалось внутривенное использование дексаметазона в дозах, не превышающих 16 мг в сутки.

В проспективном наблюдательном исследовании по анализу факторов неблагоприятного прогноза первичной конечной точкой был летальный исход от всех причин, зафиксированных во время госпитализации, или выписка из стационара в связи с улучшением состояния пациента. Вторичной конечной точкой была потребность в инициации ИВЛ.

В многоцентровом нерандомизированном контролируемом исследовании TOFA-COV-2 в качестве первичного исхода была комбинированная конечная точка, включавшая смерть от всех причин за время госпитализации и потребность в ИВЛ. В качестве вторичных исходов были отдельно приняты смерть от всех причин и потребность в инициации ИВЛ. Поскольку вероятность смерти среди пациентов с COVID-19 во многом зависит как от факта необходимости респираторной поддержки, так и от ее типа, выборка исследования TOFA-COV-2 была разделена на две группы в зависимости от уровня исходной SpO<sub>2</sub> в покое ( $\leq 93\%$  или  $>93\%$ ) и потребности в неинвазивной респираторной поддержке (назальная оксигенотерапия не более 5 л/мин) на момент включения в исследование. Факты достижения первичных и вторичных конечных точек фиксировались проспективно в группе терапии и ретроспективно (путем анализа медицинской документации) в группе контроля.

#### **Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии и реаниматологии для взрослых на базе Сеченовского Университета**

На II этапе проводили детальный анализ наиболее тяжелой реанимационной когорты пациентов с COVID-19. ФДРКЦ на базе Сеченовского Университета создан по приказу Минздрава России № 171 от 16 марта 2020 г. Цель работы ФДРКЦ – организация дистанционных консультаций больных SARS-CoV-2 инфекцией, нуждающихся в респираторной поддержке и имеющих показания к лечению в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Телемедицинская консультативная помощь осуществлялась круглосуточно без выходных дней ведущими сотрудниками Сеченовского Университета, в том числе пульмонологами, реаниматологами и инфекционистами, при необходимости – кардиологами, нефрологами и гепатологами. В соответствии с решением Минздрава России лечебные учреждения РФ должны направлять заявки на консультацию всех больных COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. На основании предоставленных заявок сотрудники ФДРКЦ разрабатывали рекомендации по дальнейшей тактике ведения, включая противовирусную и антибактериальную терапию, респираторную поддержку и т.п. Одной из важных функций консультантов центра была рекомендация по проведению антицитокиновой терапии на основании признаков «цитокинового шторма». Окончательное решение о введении антицитокиновых препаратов принимали лечащие врачи.

В исследовании анализировали заявки, поступающие в ФДРКЦ через интернет от врачей ОРИТ лечебных учреждений Москвы, Московской области и других регионов РФ. В заявке на консультацию указывали название лечебного учреждения, демографические данные пациента, анамнез, сопутствующие заболевания, результаты лабораторных и инструментальных исследований, тип и длительность респираторной поддержки, проводимое лечение (Рисунок 2).

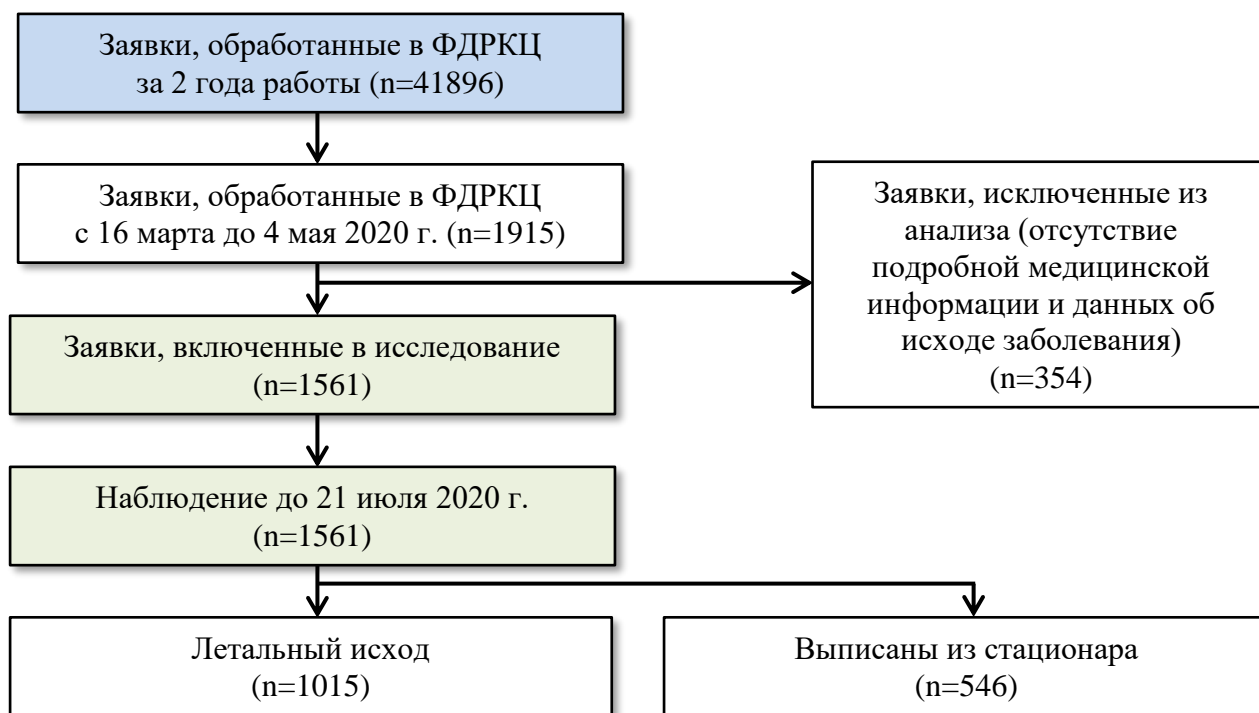


Рисунок 2 – Схема набора данных в исследование (ФДРКЦ)

В ФДРКЦ ежедневно поступало до 180 заявок на дистанционную консультацию пациентов с диагнозом COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. За 2 года работы ФДРКЦ (с 16 марта 2020 г. по 30 марта 2022 г.) в центре проконсультированы 41896 больных (средний возраст  $65,0 \pm 13,1$  лет), в том числе 5591 (13,3%) из Москвы, 1167 (2,7%) из Московской области и 35138 (84%) из других регионов РФ. Из этой когорты отобраны первые 1915 пациентов, которые были проконсультированы в ФДРКЦ до 4 мая 2020 г. Из 1915 заявок в 354 (18,5%) отсутствовала подробная медицинская информация, необходимая для формирования полного заключения о тяжести течения COVID-19, а также данные об исходе заболевания, поэтому они были исключены из анализа. В исследование включены 1561 (81,5%) пациент (средний возраст  $62,0 \pm 13,8$  лет) с известной конечной точкой (выписка из стационара / летальный исход) и наличием подробной медицинской информации. Наблюдение за пациентами ФДРКЦ с момента госпитализации в российские инфекционные стационары до развития конечной точки проводили до 21 июля 2020 г. Медиана длительности наблюдения составила 17 (10; 28) дней.

На основании полученных заявок анализировали демографические данные, клинические проявления SARS-CoV-2 инфекции, методы респираторной поддержки, сопутствующие заболевания и лабораторные показатели. Первичной конечной точкой исследования была выписка из стационара или летальный исход, задокументированные в федеральной базе данных COVID-19, которая создана по решению Правительства РФ. В эту базу данных включена информация обо всех пациентах с установленным диагнозом COVID-19, в том числе вероятным. Если исход заболевания в базе данных зафиксирован не был, то данные о конечной точке запрашивали в соответствующей медицинской организации. Вторичной конечной точкой было развитие септического шока.

### **Исследование переносимости векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями**

На III этапе с 29 июня 2021 года по 13 августа 2021 года мы провели одномоментное исследование на базе Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Сеченовского Университета, медицинского центра К+31, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница», в которое были включены две группы участников (основная и контрольная), сформированные путем последовательного сплошного включения пациентов, проходивших амбулаторное обследование и лечение в исследовательских центрах.

#### ***Критерии включения:***

1. Возраст старше 18 лет;
2. Вакцинация одним или двумя компонентами препарата Гам-КОВИД-Вак (Спутник V);
3. Установленный диагноз ИВРЗ (для основной группы);
4. Отсутствие в анамнезе диагноза ИВРЗ (для контрольной группы).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом Сеченовского Университета. Данные собраны с использованием анонимной онлайн-анкеты, которую участники исследования заполняли самостоятельно. У участников исследования оценивали демографические данные, сведения о сопутствующих заболеваниях, ИСТ, типе полученной вакцины и сроках вакцинации, а также развитии местных и системных нежелательных явлений (НЯ) после вакцинации.

В качестве первичной конечной точки считали развитие местных (боль, отек, гиперемия) или системных (лихорадка  $>38,0^{\circ}\text{C}$ , озноб, утомляемость, артралгии, миалгии, тошнота и/или рвота, другие желудочно-кишечные расстройства, головная боль) НЯ. Вторичными конечными точками были выраженность НЯ (незначительная, умеренная, выраженная) и их продолжительность, оцененные субъективно участниками исследования. Пациентов просили



указать в анкете сведения о развитии аллергических реакций, фактах обострения ИВРЗ и эпизодах подтвержденной инфекции COVID-19 после вакцинации.

### **Статистический анализ**

Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США) и языка Python версии 3.9.12 (PSF, США) в среде разработки Jupyter Notebook. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая, что большинство признаков имели распределение, отличное от нормального, при сравнении по количественным показателям использовали U-критерий Манна-Уитни (2 группы) или критерий Краскела-Уоллиса (3 и более групп), по качественным признакам – критерий  $\chi^2$ -Пирсона (при количестве наблюдений в группе  $\geq 10$ ) и точный критерий Фишера (при количестве наблюдений в группе  $< 10$ ).

Расчет отношения шансов (ОШ) проводили с помощью логистической регрессионной модели, отношения рисков (ОР) – с помощью регрессионной модели Кокса с фиксированными ковариатами с последующей проверкой гипотезы пропорциональности рисков путем анализа гомогенности распределения частных остатков Шенфельда. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера. Сравнение выживаемости по группам проводили с помощью лог-рангового теста.

Для выявления предикторов летального исхода использовали логистическую регрессию (LogisticRegression из библиотеки Sklearn) на нормализованных признаках (MinMaxScaler из пакета Sklearn). Выборку разделяли на тренировочную и тестовую в соотношении 70% / 30%. Обучение регрессионной модели проводили на тренировочной выборке. Лучшие гиперпараметры модели искали по сетке (GridSearchCV). Качество модели оценивали с помощью коэффициента детерминации ( $R^2$ ) на тестовой выборке с перекрестной кросс-валидацией на 10 блоках. Включение лабораторно-инструментальных признаков в регрессионную модель проводили путем поиска их оптимальной комбинации для улучшения качества модели с учетом клинической интерпретации данных. Лучшую модель представили в виде уравнения, чувствительность и специфичность которого оценивали с помощью ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC) с кросс-валидацией на 10 блоках.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Проспективное наблюдательное исследование по анализу факторов неблагоприятного прогноза у больных Госпиталя Сеченовского Университета

Большинство пациентов Госпиталя были в возрасте старше 40 лет (95,3%), а 50,4% – старше 70 лет (Рисунок 3). Доля женщин (54,9%) превышала долю мужчин (45,1%).

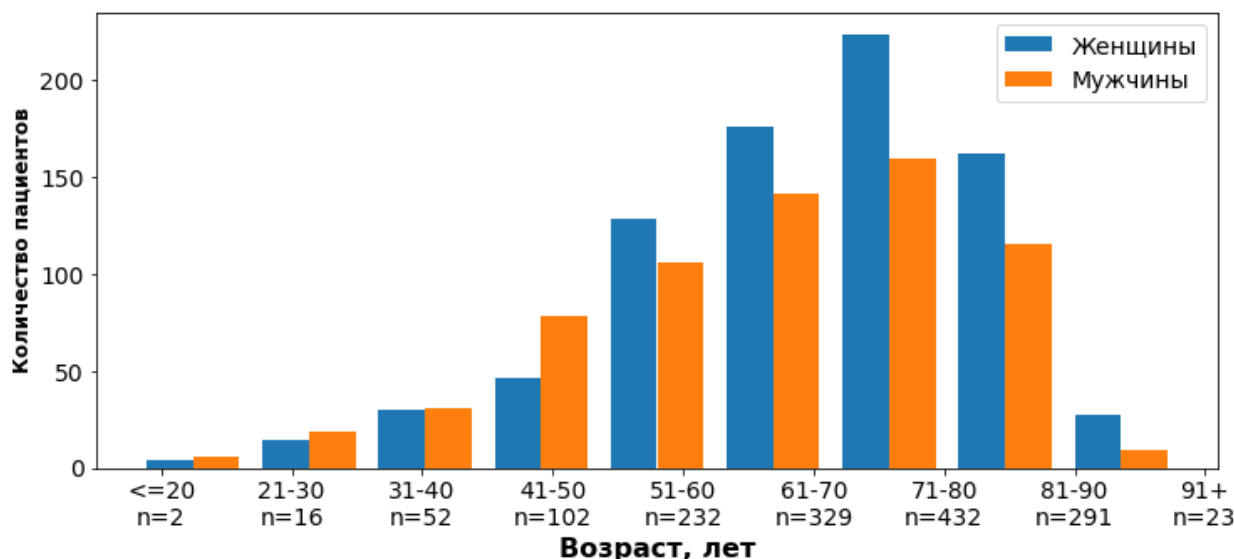


Рисунок 3 – Распределение по возрасту пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией

Из 1479 пациентов 1395 (93,6%) отмечали лихорадку, 1348 (91,1%) – выраженную общую слабость, 1187 (80,2%) – кашель, 1152 (77,9%) – одышку, 255 (17,2%) – аносмию, 255 (17,2%) – диарею, 237 (16,0%) – рвоту, 28 (1,9%) – синкопе, 12 (0,8%) – кожные высыпания. На момент госпитализации в стационар у пациентов чаще регистрировали 50% поражения легочной паренхимы (КТ-2 ст.), при этом 50% и более поражения площади легких (КТ-2-4 ст.) отмечены у 71% пациентов.

Из 1479 пациентов 1253 (84,7%) получали системные ГКС, 1339 (90,5%) – антикоагулянтные препараты, 69 (4,7%) – фавипиравир, 660 (44,6%) – гидроксихлорохин, 1159 (78,4%) – антибактериальную терапию, 59 (3,9%) – тофацитиниб. Из 1479 пациентов 282 (19,0%) получали препараты на основе моноклональных антител, из них 169 (11,4%) – олокизумаб, 92 (6,2%) – тоцилизумаб, 15 (1,0%) – нетакимаб, 5 (0,3%) – сарилумаб, 1 (0,07%) – канакинумаб.

У четверти пациентов (24,1%) максимальным уровнем респираторной поддержки за весь период госпитализации была назальная оксигенотерапия, у 1,8% – неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), а каждому десятому пациенту (8,9%) требовался перевод в ОРИТ для проведения ИВЛ. Частота перевода пациентов в ОРИТ в связи с нарастанием дыхательной недостаточности увеличивалась с возрастом пациентов ( $p < 0,0001$ ). Каждый пятый пациент в

группе старше 80 лет был переведен в ОРИТ, в связи с потребностью в проведении ИВЛ (Рисунок 4).

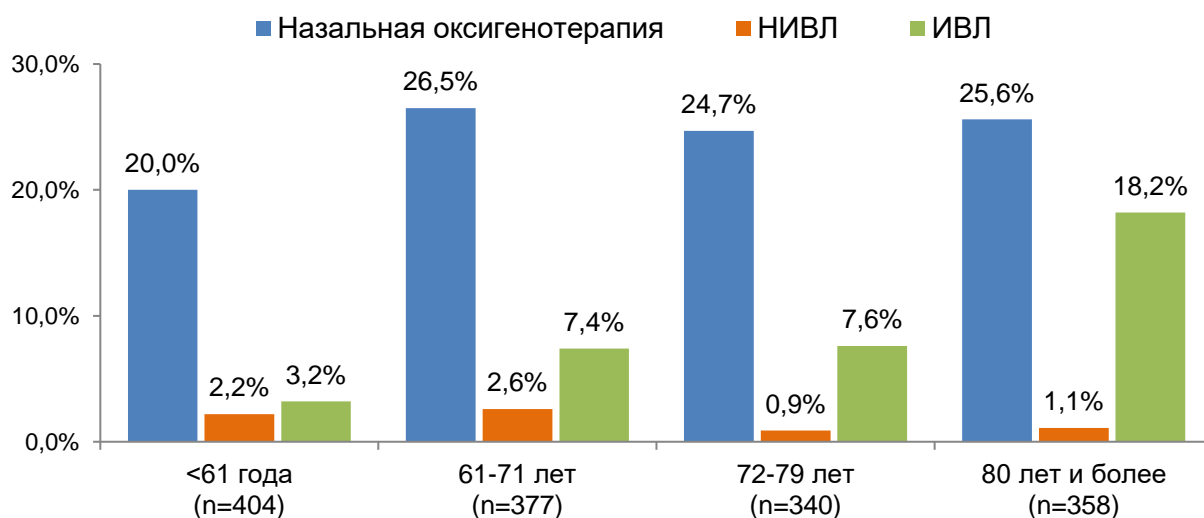


Рисунок 4 – Частота различных методов респираторной поддержки у пациентов, распределенных на квартили по возрасту

Практически у всех пациентов Госпиталя (87%) имелось по крайней мере одно сопутствующее заболевание, а у трети пациентов (35,1%) – три и более. Основными сопутствующими заболеваниями были сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ, 72,8%), СД 2 типа (21,3%) и ожирение (40,8%). Частота перечисленных заболеваний, кроме ожирения, значительно увеличивалась с возрастом (Таблица 1). Напротив, доля пациентов с избыточной массой тела снижалась после 70 лет. Ожирение было наиболее распространенным сопутствующим заболеванием в когорте молодых пациентов (до 60 лет). Частота других хронических заболеваний в исследуемых нами выборках была относительно низкой. Активные злокачественные новообразования имелись у 8,9% пациентов. Частота хронических заболеваний легких, ХБП и солидных опухолей увеличивалась с возрастом (Таблица 1).

У всех пациентов на момент поступления были признаки высокой воспалительной активности заболевания: повышение СРБ, в среднем, до 53,3 мг/л, Д-димера до 0,66 мкг/л, лимфопения –  $0,7 \times 10^9$ /л. Уровень креатинина при поступлении, в среднем, составил 98 мкмоль/л, при этом средняя рСКФ была снижена – 58 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Уровень других маркеров активности и органного повреждения учитывали в момент ухудшения клинического состояния пациента (формирование ОРДС или «цитокинового» шторма). Средний максимальный уровень ИЛ-6 был 33,1 пг/мл, ЛДГ – 609 ед/л, ферритина – 469 мкг/л, ПКТ – 0,13 нг/мл, глюкозы – 7,8 ммоль/л, АЛТ – 44 ед/л, АСТ – 42 ед/л. Лабораторная активность заболевания и признаки органного повреждения были более выражены у мужчин и увеличивались с возрастом пациентов.

Таблица 1 – Частота сопутствующих заболеваний у пациентов Госпиталя Сеченовского Университета в зависимости от пола и возраста

Параметры	Все (n=1479)	Мужчины (n=667)	Женщины (n=812)	p*	Квартили по возрасту, лет			
					<61 (n=404)	61-71 (n=377)	72-79 (n=340)	≥80 (n=358)
ССЗ, n (%)	1077 (72,8)	456 (68,4)	621 (76,5)	<0,0001	169 (41,8) <sup>¶</sup>	290 (76,9) <sup>¶</sup>	295 (86,8) <sup>¶</sup>	323 (90,2) <sup>¶</sup>
АГ, n (%)	1033 (69,8)	431 (64,6)	602 (74,1)	<0,0001	163 (40,3) <sup>¶</sup>	276 (73,2) <sup>¶</sup>	282 (82,9) <sup>¶</sup>	312 (87,2) <sup>¶</sup>
ИБС, n (%)	295 (19,9)	136 (20,3)	159 (19,6)	0,748	10 (2,5) <sup>¶</sup>	63 (16,7) <sup>¶</sup>	82 (24,1) <sup>¶</sup>	140 (39,1) <sup>¶</sup>
ФП, n (%)	146 (9,9)	63 (9,4)	83 (10,2)	0,681	8 (1,9) <sup>¶</sup>	29 (7,7) <sup>¶</sup>	45 (13,2) <sup>¶</sup>	64 (17,9) <sup>¶</sup>
ОНМК, n (%)	69 (4,7)	31 (4,6)	38 (4,7)	1,0	4 (1,0) <sup>¶</sup>	14 (3,7) <sup>¶</sup>	17 (5,0) <sup>¶</sup>	34 (9,5) <sup>¶</sup>
СД 2 типа, n (%)	315 (21,3)	126 (18,9)	189 (23,3)	0,047	50 (12,4) <sup>¶</sup>	95 (25,2) <sup>¶</sup>	92 (27,1) <sup>¶</sup>	78 (21,8) <sup>¶</sup>
Ожирение, n (%)	603 (40,8)	226 (33,9)	377 (46,4)	<0,0001	184 (45,5) <sup>¶</sup>	184 (48,9) <sup>¶</sup>	121 (35,6) <sup>¶</sup>	114 (31,8) <sup>¶</sup>
Хр. заболевания легких, n (%)	203 (13,7)	78 (11,7)	125 (15,4)	0,048	37 (9,2) <sup>§</sup>	54 (14,3) <sup>§</sup>	47 (13,8) <sup>§</sup>	65 (18,2) <sup>§</sup>
ХБП, n (%)	185 (12,5)	81 (12,1)	104 (12,8)	0,760	31 (7,7) <sup>¶</sup>	29 (7,8) <sup>¶</sup>	50 (14,7) <sup>¶</sup>	75 (20,9) <sup>¶</sup>
Ревматологические заболевания, n (%)	61 (4,1)	16 (2,4)	45 (5,5)	0,003	19 (4,7)	16 (4,2)	7 (2,1)	19 (5,3)
Солидные опухоли, n (%)	90 (6,1)	46 (6,9)	44 (5,4)	0,283	12 (2,9) <sup>†</sup>	24 (6,4) <sup>†</sup>	25 (7,4) <sup>†</sup>	29 (8,1) <sup>†</sup>
Гемобластозы, n (%)	41 (2,8)	14 (2,1)	27 (3,3)	0,204	13 (3,2)	10 (2,7)	8 (2,3)	10 (2,8)

Примечание: \*уровень значимости для 2-х групп, разделенных по полу. Для межгрупповых различий по возрасту: <sup>¶</sup>p<0,0001, <sup>§</sup>p<0,01, <sup>†</sup>p<0,05

Таким образом, профиль пациентов нереанимационных отделений Госпиталя характеризовался преобладанием больных пожилого и старческого возраста (медиана – 71 год) с распространенной вирусной пневмонией (КТ-2-4 ст. у 71% пациентов), нуждающихся в респираторной поддержке (34,8% пациентов), с признаками высокой инфекционно-воспалительной активности заболевания на момент поступления, а также высокой частотой коморбидных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, СД 2 типа и ожирения. При этом у каждого десятого пациента наряду с вышеперечисленными факторами имелись активные злокачественные новообразования.

### Факторы тяжелого течения SARS-CoV-2 пневмонии у пациентов Госпиталя

У пациентов с COVID-19 пожилой возраст является одним из наиболее важных неблагоприятных прогностических факторов. По нашим данным, возраст пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ, был выше, чем возраст пациентов, которым не требовалась инвазивная респираторная поддержка (70 и 79 лет, соответственно,  $p < 0,0001$ ). В логистической регрессионной модели риск потребности в ИВЛ у пациентов старше 61 года был выше, чем у пациентов моложе 61 года, при этом у пациентов старше 80 лет шансы инициации ИВЛ были в 6,7 раз выше (Рисунок 5).

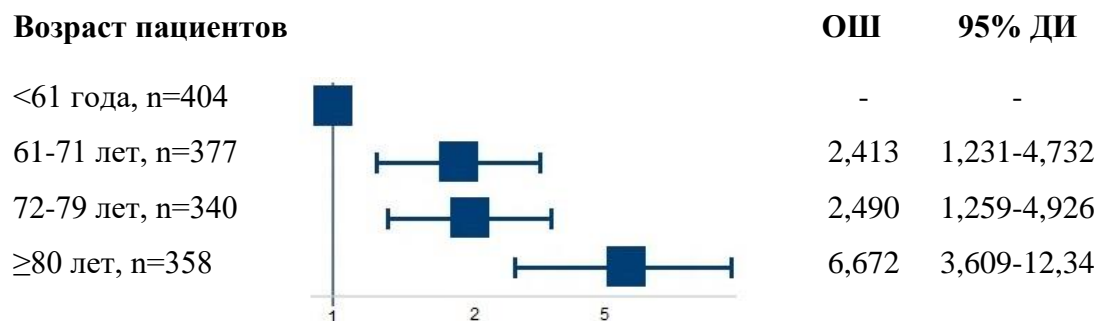


Рисунок 5 – ОШ для возраста пациентов, как фактора, ассоциированного с инициацией ИВЛ (опорная категория – пациенты моложе 61 года)

Мы не обнаружили гендерных различий в потребности инициации ИВЛ, однако подтвердили влияние сопутствующих заболеваний на прогноз. У пациентов, нуждавшихся в ИВЛ, было отмечено статистически значимое увеличение частоты ССЗ в целом, АГ, ИБС, ФП, СД 2 типа, хронических респираторных заболеваний и гемобластозов. По данным многофакторной логистической регрессионной модели, с учетом коррекции однофакторных моделей по возрасту, заболеваниям, ассоциировавшимся с риском инициации ИВЛ, были ФП, СД 2 типа и гемобластозы (Рисунок 6). Более того, риск возникновения потребности в ИВЛ повышался по мере увеличения у пациента количества сопутствующих заболеваний.

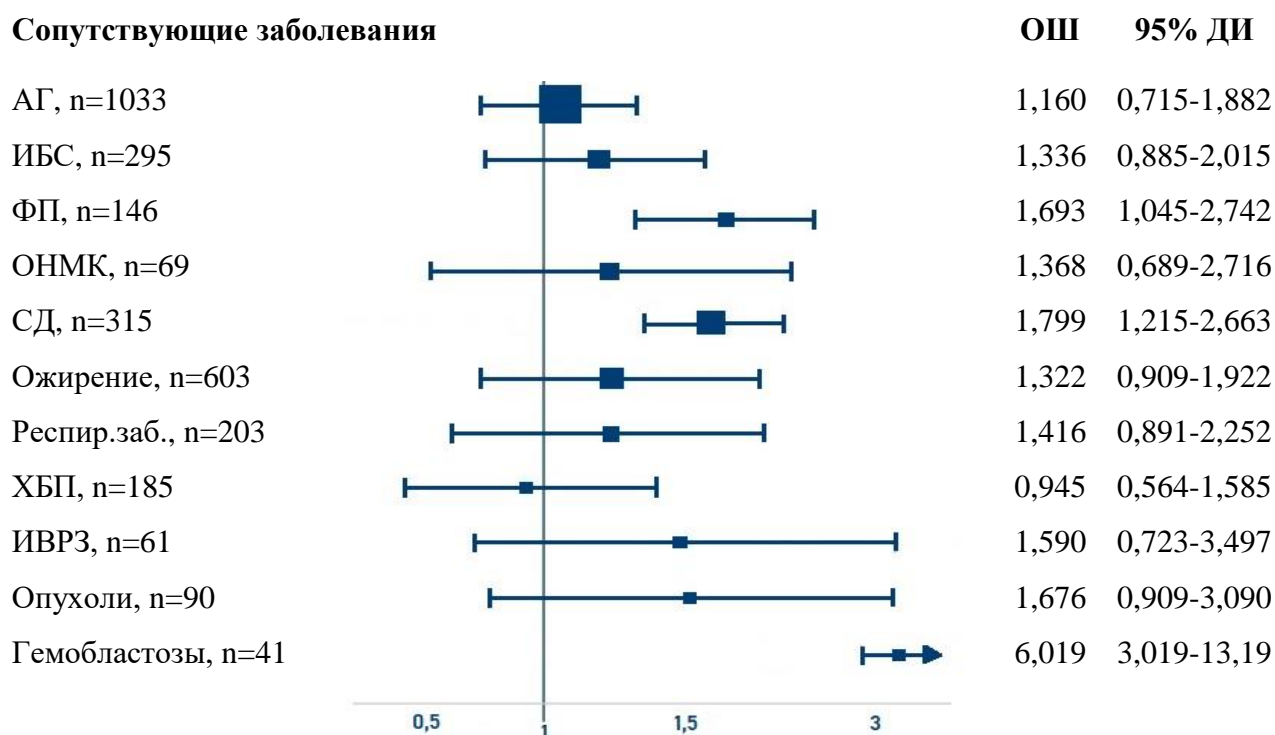


Рисунок 6 – ОШ, с учетом коррекции однофакторных моделей по возрасту, для сопутствующих заболеваний, как факторов, ассоциированных с инициацией ИВЛ

### Выживаемость пациентов Госпиталя Сеченовского Университета

В нашем исследовании летальность среди пациентов Госпиталя составила 9,3%, выжили 90,7% пациентов. Медиана длительности госпитализации составила 14 (11; 17) дней и не различалась среди умерших и выживших пациентов. При оценке методом Каплана-Майера медиана выживаемости пациентов составила 44,0 (40,5; 47,6) дня (Рисунок 7). С момента поступления в стационар 14- и 28-дневная госпитальная выживаемость пациентов, оцененная методом Каплана-Майера, равнялась 94,2% и 76,3%, соответственно.

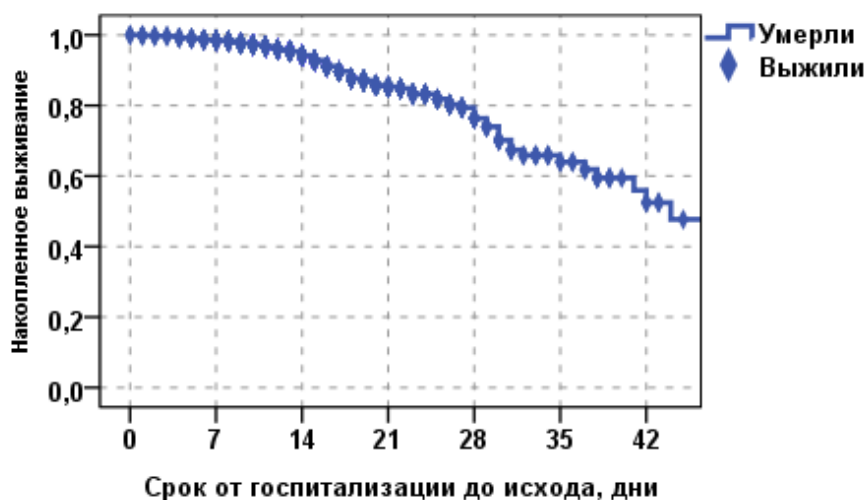


Рисунок 7 – Общая выживаемость пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией

Летальность не зависела от пола, но увеличивалась с возрастом и составила: в группе моложе 60 лет – 2,7% (11/393), от 61 до 71 года – 7,4% (28/349), от 72 до 79 лет – 8,5% (29/311), старше 80 лет – 19,6% (70/288). В регрессионной модели Кокса риск летального исхода был достоверно выше у пациентов старше 61 года, чем у пациентов моложе 61 года, увеличиваясь в 5,7 раз у пациентов старше 80 лет (Рисунок 8).

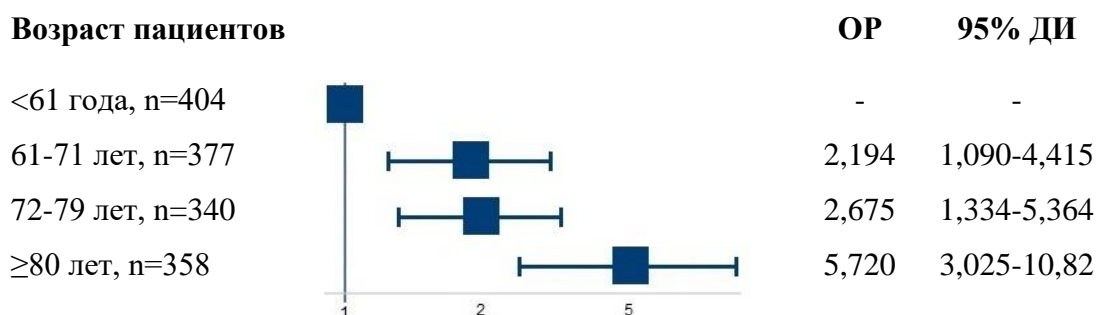


Рисунок 8 – Отношение рисков летального исхода в зависимости от возраста пациентов (опорная категория – пациенты моложе 61 года)

Летальность пациентов, не нуждавшихся в респираторной поддержке, составила 0,3% (3/964), получавших только оксигенотерапию – 0,8% (3/357), только НИВЛ – 15,4% (4/26), ИВЛ – 96,9% (128/132).

### Факторный анализ выживаемости пациентов Госпиталя

Важное положение в структуре смертности пациентов с COVID-19 занимают сопутствующие заболевания, которые могут декомпенсироваться при этой инфекции. По полученным нами данным в многофакторной логистической регрессионной модели по всем признакам с коррекцией по возрасту (Модель 2) с летальным исходом значимо ассоциировались СД 2 типа и гемобластозы (Таблица 2). ССЗ ассоциировались с летальным исходом в однофакторных регрессионных моделях, но становились незначимы при внесении в модель поправки на возраст. А при наличии у пациента 3-х и более любых сопутствующих заболеваний риск смерти увеличивается в 4,2 раза (Рисунок 9).

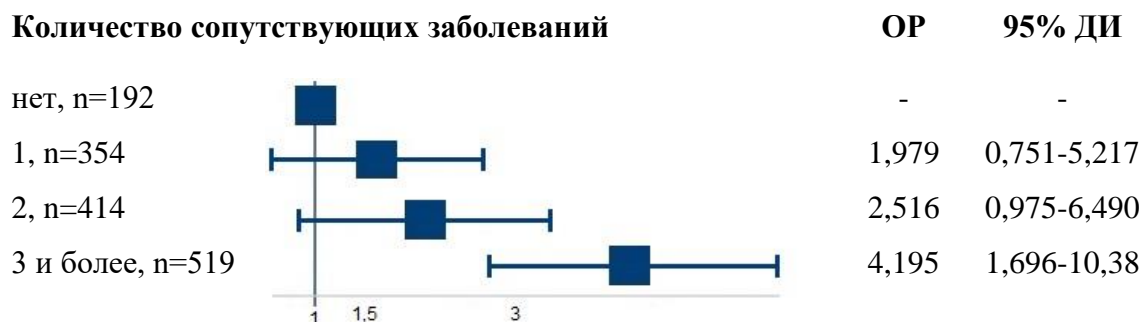


Рисунок 9 – Отношение рисков летального исхода в зависимости от количества сопутствующих заболеваний (опорная категория – отсутствие сопутствующих заболеваний)

Таблица 2 – Отношение шансов летального исхода, рассчитанное в логистической регрессионной модели для показателей на момент поступления в стационар

Фактор	Исходная модель		Модель 1		Модель 2	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Пол (мужской)	1,025; 0,721-1,457	0,891	1,220*; 0,849-1,752	0,283	–	–
Возраст, лет	1,067; 1,049-1,086	<0,0001	1,068*; 1,050-1,087	<0,0001	1,067; 1,044-1,091	<0,0001
КТ ст. при поступлении	1,649; 1,337-2,033	<0,0001	1,763; 1,417-2,193	<0,0001	1,311; 0,994-1,729	0,055
СРБ, мг/л	1,008; 1,006-1,011	<0,0001	1,008; 1,006-1,011	<0,0001	1,006; 1,003-1,010	<0,0001
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,823; 0,606-1,117	0,210	0,925; 0,775-1,104	0,388	–	–
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,002; 1,001-1,003	0,008	1,002; 1,001-1,004	0,004	1,001; 1,00-1,003	0,083
Д-димер, мкг/л	1,00; 0,998-1,002	0,871	1,00; 0,997-1,002	0,669	–	–
Креатинин, мкмоль/л	1,012; 1,008-1,016	<0,0001	1,008; 1,004-1,012	<0,0001	1,007; 1,003-1,012	0,001
АГ, n=1033	2,181; 1,384-3,438	0,001	1,175; 0,726-1,901	0,512	–	–
ИБС, n=295	2,362; 1,621-3,442	<0,0001	1,386; 0,928-2,069	0,111	–	–
ФП, n=146	2,498; 1,576-3,960	<0,0001	1,628; 1,012-2,620	0,045	1,228; 0,692-2,177	0,483
ОНМК, n=69	2,145; 1,121-4,105	0,021	1,409; 0,724-2,742	0,313	–	–
СД 2 типа, n=315	1,779; 1,212-2,612	0,003	1,607; 1,086-2,380	0,018	1,713; 1,092-2,687	0,019
Ожирение, n=603	1,059; 0,742-1,510	0,752	1,332; 0,921-1,928	0,128	–	–
Респираторные заб., n=203	1,527; 0,969-2,406	0,068	1,233; 0,771-1,971	0,382	–	–
ХБП, n=185	1,371; 0,844-2,225	0,202	0,985; 0,597-1,625	0,954	–	–
ИВРЗ, n=61	1,496; 0,696-3,214	0,302	1,503; 0,681-3,319	0,313	–	–
Солидные опухоли, n=90	2,059; 1,147-3,693	0,015	1,725; 0,948-3,138	0,074	–	–
Гемобластозы, n=41	4,877; 2,464-9,654	<0,0001	6,114; 2,902-12,88	<0,0001	2,060; 1,074-3,954	0,030

*Примечание:* Исходная модель: однофакторный анализ; \*анализ 2-х признаков совместно – пол и возраст; Модель 1: многофакторный анализ каждого признака по-отдельности с коррекцией по возрасту; Модель 2: многофакторный анализ по всем признакам с коррекцией по возрасту

Кроме того, на риск неблагоприятного исхода оказывают влияние признаки инфекционно-воспалительной активности заболевания и органного повреждения. У умерших



пациентов был зафиксирован более высокий уровень СРБ, тромбоцитов, Д-димера, креатинина, ферритина, ЛДГ, ИЛ-6, ПКТ, АЛТ, АСТ и глюкозы, а также более низкий уровень лимфоцитов. Поражение легких, соответствующее КТ-2 ст. при поступлении, чаще наблюдали в группе выживших пациентов, в то время как КТ-3 и КТ-4 стадии при поступлении чаще выявляли в группе умерших пациентов (Таблица 3).

Таблица 3 – Лабораторные показатели и стадии КТ у выживших и умерших пациентов

Параметры (Me (IQR))	Выжившие (n=1341)	Умершие (n=138)	p
СРБ при поступлении, мг/л	49,9 (23,0; 93,5)	81,0 (50,7; 163,3)	<0,0001
Лимфоциты при поступлении, $\times 10^9/\text{л}$	0,72 (0,5; 1,1)	0,3 (0,2; 0,5)	<0,0001
Тромбоциты при поступлении, $\times 10^9/\text{л}$	198 (151; 263)	223 (150; 328)	0,026
Д-димер при поступлении, мкг/л	0,64 (0,35; 1,21)	1,07 (0,57; 2,49)	<0,0001
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	97 (85; 114)	114 (93; 146)	<0,0001
pСКФ при поступлении, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	59 (48; 71)	46 (32; 59)	<0,0001
Ферритин max, мкг/л	447 (250; 761)	1065 (636; 1741)	<0,0001
ЛДГ max, ед/л	588 (481; 739)	1242 (922; 1862)	<0,0001
АЛТ max, ед/л	44 (26; 77)	48 (30; 92)	0,019
АСТ max, ед/л	41 (30; 57)	62 (46; 102)	<0,0001
Глюкоза max, ммоль/л	7,6 (5,9; 9,6)	10,1 (8,6; 13,8)	<0,0001
ИЛ-6 max, пг/мл	27,9 (11,6; 75,0) <i>n=283</i>	206,5 (40,9; 1438) <i>n=66</i>	<0,0001
ПКТ max, нг/мл	0,098 (0,06; 0,22) <i>n=244</i>	0,40 (0,16; 1,32) <i>n=99</i>	<0,0001
<i>КТ ст. при поступлении, n (%):</i>			
КТ-0	17 (1,3)	2 (1,5)	1,0
КТ-1	381 (28,4)	30 (21,7)	0,11
КТ-2	601 (44,8)	42 (30,4)	0,002
КТ-3	308 (22,9)	49 (35,5)	0,002
КТ-4	34 (2,5)	15 (10,9)	<0,0001

По результатам многофакторной регрессионной модели, скорректированной на возраст, с повышением риска смерти ассоциируется повышение СРБ (увеличение ОШ на 6% на каждые 10 мг/мл) и креатинина (увеличение ОШ на 7% на каждые 10 мкмоль/л) на момент госпитализации (Таблица 2), а также максимальный уровень ферритина (увеличение ОШ на 10% на каждые 100 мкг/л), ЛДГ (увеличение ОШ на 20% на каждые 100 ед/л), ИЛ-6 (увеличение ОШ на 1% на каждые 10 пг/мл) и глюкозы (увеличение ОШ на 13% на каждый 1 ммоль/л; Таблица 4).

Таблица 4 – Отношение шансов летального исхода, рассчитанное в логистической регрессионной модели для максимальных значений параметров за период госпитализации

Фактор	Исходная модель		Модель 1		Модель 2	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Ферритин max, мкг/л	1,001; 1,001-1,002	<0,0001	1,001; 1,001-1,002	<0,0001	1,001; 1,0001-1,0011	0,006
ЛДГ max, ед/л	1,003; 1,003-1,004	<0,0001	1,003; 1,003-1,004	<0,0001	1,002; 1,001-1,003	<0,0001
АЛТ max, ед/л	1,002; 1,001-1,004	<0,0001	1,005; 1,003-1,006	<0,0001	0,9954; 0,985-1,005	0,333
АСТ max, ед/л	1,008; 1,006-1,011	<0,0001	1,011; 1,008-1,014	<0,0001	1,008; 0,998-1,018	0,117
Глюкоза max, ммоль/л	1,122; 1,084-1,161	<0,0001	1,126; 1,085-1,169	<0,0001	1,128; 1,024-1,244	0,015
ИЛ-6 max, пг/мл	1,001; 1,0001-1,0011	<0,0001	1,001; 1,0001-1,0011	<0,0001	1,001; 1,0001-1,0011	0,002
ПКТ max, нг/мл	1,00; 0,992-1,007	0,928	0,999; 0,992-1,007	0,825	–	–

*Примечание:* Исходная модель: однофакторный анализ; Модель 1: многофакторный анализ каждого признака по-отдельности с коррекцией по возрасту; Модель 2: многофакторный анализ по всем признакам с коррекцией по возрасту

Отдельно мы уточнили наиболее уязвимые группы пациентов в зависимости от исходного уровня рСКФ. По данным многофакторной логистической модели с коррекцией на возраст риск летального исхода возрастал в 5 раз у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, оцененной на момент госпитализации в стационар (Рисунок 10).

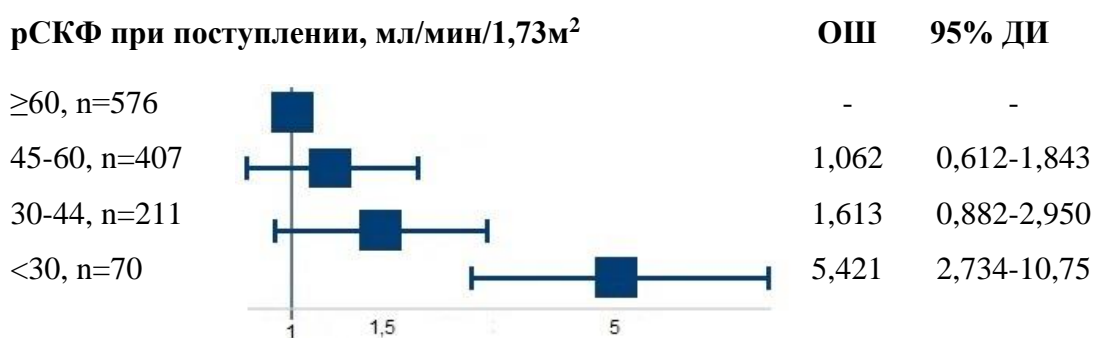


Рисунок 10 – ОШ летального исхода в зависимости от исходной СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ (опорная категория – рСКФ ≥60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)

### Предикторы летального исхода пациентов Госпиталя

Предикторы летального исхода анализировали на нормализованных тренировочных наборах данных с помощью логистической регрессионной модели. Качество модели оценивали на тестовых выборках с перекрестной кросс-валидацией на 10 блоках. В модель, показавшую лучшее качество ( $R^2 = 0,93$ ) включали клинические, лабораторные и инструментальные данные

на момент поступления пациентов, а также наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний. Получившуюся многофакторную регрессионную модель записали в виде уравнения для предсказания вероятности развития летального исхода у пациента на момент поступления в стационар (Уравнение 1).

### Уравнение 1.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

$$Z = -0,324 * \text{Возраст} - 0,054 * \text{КТ} + 1,486 * \text{СРБ} - 298,14 * \text{Л} + 3,944 * \text{ТР} - \\ - 0,447 * \text{Д} + 1,951 * \text{КР} + 0,344 * \text{ФП} - 0,073 * \text{СД} + 0,174 * \text{ОНКО};$$

где **P** – вероятность наступления летального исхода; **e** – экспонента; **Возраст**, лет; **КТ** – степень поражения легких по КТ при поступлении; **СРБ** – С-реактивный белок при поступлении (мг/л); **Л** – Лимфоциты при поступлении ( $\times 10^9/\text{л}$ ); **ТР** – Тромбоциты при поступлении ( $\times 10^9/\text{л}$ ); **Д** – Д-димер при поступлении (мкг/л); **КР** – Креатинин при поступлении (мкмоль/л), **ФП** – наличие фибрилляции предсердий, **СД** – наличие СД 2 типа, **ОНКО** – наличие гематологического заболевания. Вероятность наступления летального исхода находится в диапазоне от 0 до 1. Значение  $P=0$  соответствует отсутствию риска летального исхода на момент госпитализации, значение  $P=1$  соответствует очень высокому риску летального исхода на момент госпитализации.

При проведении ROC-анализа модели (Уравнение 1) с кросс-валидацией на 10 блоках площадь под кривой (AUC) была 0,78 (95% ДИ 0,99-0,57). Лучшая чувствительность и специфичность данной модели в точке Юдена составили 73,8% и 70,1%, соответственно (Рисунок 11).

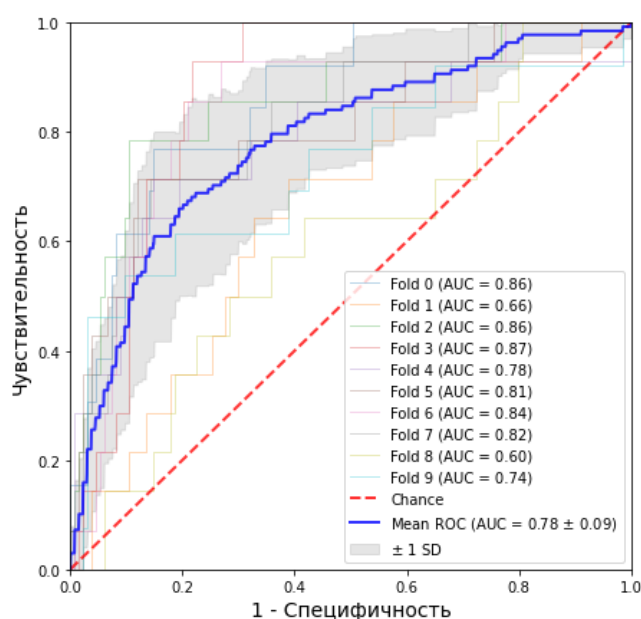


Рисунок 11 – ROC-кривая многофакторной регрессионной модели (Уравнение 1) для предсказания вероятности наступления летального исхода

## Многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование TOFA-COV-2

Из общего количества пациентов Госпиталя Сеченовского Университета в экспериментальное исследование включено 384 пациента с COVID-19 с медианой возраста 60 (48; 70) лет, из которых 212 были мужского пола (55,2%). Медиана срока пребывания в стационаре до развития летального исхода или выписки на амбулаторное долечивание составила 16 (14; 20) дней. Основная группа включила 131 пациента (34,1%), получавших тофацитиниб в дополнение к стандартному протоколу лечения, контрольная группа – 253 пациента (65,9%), получавших только стандартное лечение. Кроме того, все пациенты были дополнительно разделены на подгруппы в зависимости от исходного уровня SpO<sub>2</sub>. У 257 пациентов, в том числе у 72 из группы тофацитиниба, SpO<sub>2</sub> в состоянии покоя на воздухе на момент включения в исследование составляла 93% или ниже. У 127 пациентов, в том числе у 59 из группы тофацитиниба, SpO<sub>2</sub> на момент включения в исследование была более 93% в состоянии покоя при дыхании атмосферным воздухом (Таблица 5).

Пациенты основной и контрольной групп были хорошо сопоставимы по возрасту и полу. Срок от начала заболевания до госпитализации был несколько выше у пациентов со сниженной SpO<sub>2</sub> в группе тофацитиниба (Таблица 5). Только у половины пациентов на слизистых оболочках верхних дыхательных путей удалось идентифицировать вирус методом ПЦР. Выраженность лихорадки была достоверно выше в группе тофацитиниба независимо от исходного уровня SpO<sub>2</sub> (Таблица 5). Как среди пациентов с исходно сниженной, так и нормальной SpO<sub>2</sub> ГКС назначали в 2 раза чаще в группе тофацитиниба, чем в контрольной группе (43,7% vs. 21,1% и 57,9% vs. 22,1%, соответственно).

У пациентов группы тофацитиниба зафиксирован меньший объем вовлечения легких по данным КТ по сравнению с группой контроля. Кроме того, исходная SpO<sub>2</sub> была несколько выше в группе тофацитиниба, чем в контрольной группе (Таблица 5). У всех пациентов со сниженной SpO<sub>2</sub> на момент поступления удавалось поддерживать ее нормальный уровень при дыхании с помощью низкопоточной назальной оксигенации (не более 5 л/мин). Пациенты не нуждались в высокопоточной оксигенации или НИВЛ.

В группе тофацитиниба зарегистрирован более низкий уровень СРБ и ЛДГ по сравнению с контрольной группой. По другим лабораторным показателям две группы были сопоставимы (Таблица 5). Частота сопутствующих заболеваний не различалась в основной и контрольной группах. Частота и спектр сопутствующих заболеваний пациентов, включенных в исследование TOFA-COV-2, были сопоставимы с таковыми в основной выборке пациентов Госпиталя Сеченовского Университета.

Таблица 5 – Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

Параметры	Со сниженной сатурацией ( $\leq 93\%$ )			С нормальной сатурацией ( $> 93\%$ )		
	Группа тофацитиниба (n=72)	Контрольная группа (n=185)	P	Группа тофацитиниба (n=59)	Контрольная группа (n=68)	p
Возраст, годы; Me (IQR)	61 (50-68)	61 (52-71)	0,95	52 (45-62)	57 (44-65)	0,38
Мужской пол, n (%)	39 (54,2)	102 (55,1)	0,89	33 (55,9)	38 (55,9)	1,00
Время от начала заболевания до госпитализации, дни; Me (IQR)	10 (7-12)	8 (6-10)	<0,01	9 (7-12)	8 (5-11)	0,12
Положительная ПЦР на COVID-19, n (%)	35 (48,6)	77 (41,6)	0,33	37 (62,7)	31 (45,6)	0,07
Персистирующая лихорадка, n (%)	60 (83,3)	133 (71,9)	0,08	48 (81,4)	43 (63,2)	0,03
Температура тела, °C; Me (IQR)	38,0 (38,5-38,7)	37,6 (37,2-38,1)	<0,01	38,0 (37,5-38,5)	37,4 (37,0-38,3)	<0,01
Насальная оксигенация (до 5 л/мин) на момент госпитализации, n (%)	72 (100)	185 (100)	-	-	-	-
Сатурация кислорода, %; Me (IQR)	90 (87-92)	90 (88-92)	0,93	95 (94-96)	94 (94-95)	<0,01
Степень поражения легких по КТ, n (%)						
0-24%	2 (2,8)	3 (1,6)	0,62	10 (16,9)	2 (2,9)	0,01
25-49%	37 (51,4)	55 (29,7)	<0,01	41 (69,5)	22 (32,4)	<0,01
50-74%	26 (36,1)	105 (56,7)	<0,01	8 (13,6)	32 (47,1)	<0,01
$\geq 75\%$	7 (9,7)	17 (9,2)	1,00	0	6 (8,8)	0,03
Информация отсутствует	0	5 (2,7)	0,17	0	6 (8,8)	0,03
Лабораторные показатели; Me (IQR)						
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,9 (4,2-7,5)	6,1 (4,8-8,1)	0,70	5,3 (4,3; 6,5)	6,1 (4,8; 8,1)	0,05
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,1 (2,9-5,6)	4,6 (3,4-6,3)	0,19	3,5 (2,7; 4,8)	4,3 (3,2; 6,2)	0,27
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,0 (0,7-1,3)	0,9 (0,7-1,3)	0,45	1,1 (0,8; 1,6)	1,2 (0,8; 1,5)	0,71
СРБ, мг/л	89,4 (62,6-154,2)	106,5 (79,0-148,5)	0,02	53,0 (35,6; 87,6)	79,2 (60,3; 155,0)	<0,01
ЛДГ, ед/л	654,5 (532,5-871,3)	732 (566,5-894,0)	0,46	479,0 (406,0; 615,8)	608 (489; 792,5)	0,01
Креатинин ммоль/л	93,4 (87,0-115,0)	95,5 (84,7-115,9)	0,81	96,5 (84,5; 110,0)	98,9 (84,8; 110,1)	0,58

В целом, терапия тофацитинибом в дополнение к стандартному лечению характеризовалась благоприятным профилем безопасности. У 34 из 131 (26,0%) пациента группы тофацитиниба зарегистрированы НЯ (Таблица 6). У 7 (5,3%) пациентов прием тофацитиниба отменен из-за стремительного прогрессирования дыхательной недостаточности (n=2) или серьезных НЯ (n=5), которые включали бактериальный сепсис (n=2), бактериальный колит (n=1), инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (n=1) и тромбоз яремной вены (n=1).

Таблица 6 – Нежелательные явления у 131 пациента, получавшего тофацитиниб

НЯ	n (%)	НЯ	n (%)
Повышение ферментов печени	14 (10.7)	Инфаркт миокарда с подъемом ST	1 (0.8)
Бактериальная пневмония	6 (4.6)	Тромбоз яремной вены	1 (0.8)
Инфекция мочевыводящих путей	2 (1.5)	Желудочно-кишечное кровотечение	1 (0.8)
Бактериальный сепсис	2 (1.5)	ОПП, потребовавшее диализа	1 (0.8)
Бактериальный колит	1 (0.8)	Анемия	2 (1.5)
Пародонтит	1 (0.8)	Лейкопения	1 (0.8)
		Кожные высыпания	1 (0.8)

Однако по полученным нами данным применение тофацитиниба дополнительно к стандартному протоколу лечения не сопровождалось снижением риска неблагоприятных исходов независимо от наличия дыхательной недостаточности. Среди пациентов с исходно сниженной SpO<sub>2</sub> первичная комбинированная конечная точка (летальный исход или перевод на ИВЛ) зарегистрирована у 9 (12,5%) из 72 пациентов группы тофацитиниба и у 26 (14,1%) из 185 пациентов контрольной группы (p=0,74). ИВЛ инициирована у 5 (6,9%) пациентов в группе тофацитиниба и у 24 (13,0%) пациентов в группе контроля (p=0,17). Летальный исход во время госпитализации зафиксирован у 8 (11,1%) пациентов группы тофацитиниба и у 21 (11,4%) пациента группы контроля (p=0,96). Среди пациентов с исходно нормальной SpO<sub>2</sub> первичная комбинированная конечная точка зарегистрирована у 1 (1,7%) из 59 пациентов группы тофацитиниба и у 3 (4,4%) из 68 пациентов контрольной группы (p=0,38). ИВЛ не потребовалась ни одному пациенту группы тофацитиниба, а в группе контроля ИВЛ инициирована у 3 (4,4%) пациентов (p=0,25). Летальный исход во время госпитализации зафиксирован у 1 пациента (1,7%) группы тофацитиниба и у 3 (4,4%) пациентов группы контроля (p=0,38).

По данным регрессионной модели Кокса независимо от исходной SpO<sub>2</sub> в группе тофацитиниба не зафиксировано снижения риска развития конечных точек по сравнению с группой контроля (Таблица 7).

Таблица 7 – Влияние лечения тофацитинибом на первичные и вторичные исходы по сравнению со стандартной схемой терапии

Конечные точки	Нескорректированное ОР (95% ДИ)	p	Скорректированное ОР (95% ДИ)	p
<i>Пациенты со сниженной SpO2</i>				
Смерть или перевод на ИВЛ	0,91 (0,42–1,97)	0,82	0,92 (0,33-2,56)	0,87
Перевод на ИВЛ	0,67 (0,25–1,78)	0,42	0,46 (0,11-1,99)	0,30
Смерть	1,24 (0,54–2,84)	0,62	1,25 (0,44-3,54)	0,67
<i>Пациенты с нормальной SpO2</i>				
Смерть или перевод на ИВЛ	0,76 (0,07–8,57)	0,83	0,83 (0,07-9,44)	0,88
Перевод на ИВЛ	0	-	0	-
Смерть	0,99 (0,09–11,08)	0,99	1,10 (0,10 – 12,46)	0,94

Таким образом, летальность среди пациентов Госпиталя составила 9,3%, этот показатель не зависел от пола, но увеличивался с возрастом – у лиц старше 60 лет риск смерти был в 2,1 раза выше, чем у более молодых. Кроме того, негативное влияние на выживаемость пациентов оказывали сопутствующие заболевания, в первую очередь ФП, СД 2 типа и гемобластозы, и лабораторно-инструментальные показатели, оцененные на момент поступления в стационар, а именно, в разработанной и валидированной нами прогностической модели рекомендована оценка стадии КТ, уровня СРБ, лимфоцитов, тромбоцитов, Д-димера и креатинина. Также во время госпитализации важен контроль уровня ЛДГ, ферритина и ИЛ-6, поскольку повышение этих показателей ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Терапия тофацитинибом в дополнение к стандартному лечению характеризовалась благоприятным профилем безопасности. Однако применение тофацитиниба дополнительно к стандартному лечению не сопровождалось снижением риска неблагоприятных исходов у пациентов со средне-тяжелым течением COVID-19.

#### **Ретроспективное исследование по анализу факторов неблагоприятного прогноза у пациентов ФДРКЦ Сеченовского Университета**

Учитывая высокую частоту ОРДС у пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией и потребности в инвазивной респираторной поддержке, на II этапе исследования мы провели детальный анализ ассоциированных факторов и смертности в наиболее тяжелой реанимационной когорте пациентов.

В отличие от Госпиталя Сеченовского Университета среди больных ФДРКЦ доля мужчин (56,6%) несколько превышала долю женщин (43,4%). Большинство пациентов (92,3%) были в возрасте старше 40 лет, а более половины (54,1%) – старше 60 лет (Рисунок 12). Среди всех проконсультированных 796 (51,0%) пациентов были госпитализированы в лечебные

учреждения Москвы, 161 (10,3%) – Московской области, 604 (38,7%) – в стационары 70 регионов России.

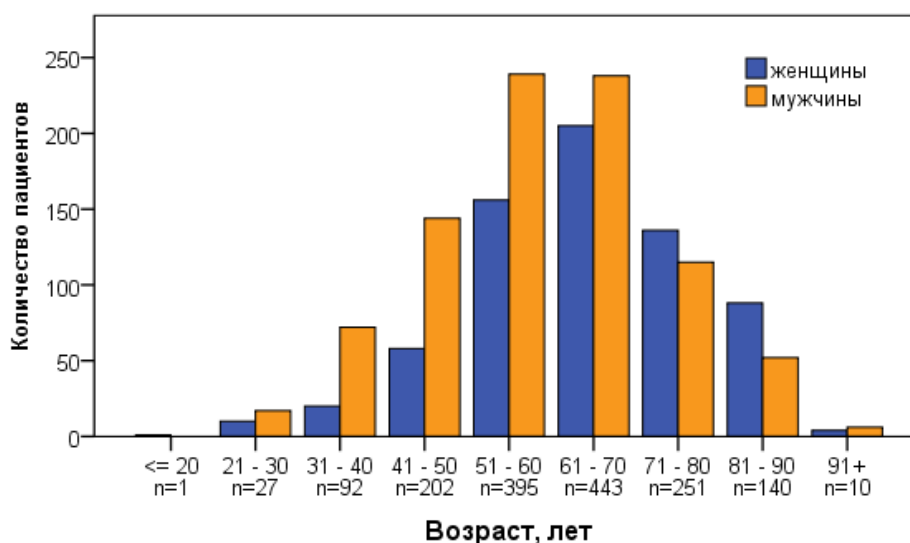


Рисунок 12 – Распределение по возрасту пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией, госпитализированных в ОРИТ

Данные о дебютных клинических проявлениях SARS-CoV-2 инфекции доступны у 464 из 1561 пациента. У 419 (90,3%) пациентов отмечены только жалобы, связанные с поражением дыхательных путей, у 7 (1,5%) – только желудочно-кишечные проявления, у 17 (3,7%) – как респираторные, так и желудочно-кишечные проявления, у 21 (4,5%) – не отмечено каких-либо симптомов до развития ОРДС.

Подробная информация о получаемом медикаментозном лечении на момент проведения дистанционной консультации известна у 621 из 1561 пациента. Терапия пациентов ФДРКЦ включала системные ГКС у 71/621 пациента (4,5%), антикоагулянты у 400/621 (25,6%), антиретровирусные препараты у 425/621 (27,2%), производные аминокислот у 429/621 (27,5%) и интерферон бета-1а у 75/621 (4,8%). По результатам проведенной дистанционной консультации терапия антицитокиновыми препаратами, в том числе генно-инженерными биологическими (тоцилизумаб, сарилумаб) и синтетическими противоревматическими препаратами (тофацитиниб, барицитиниб), была рекомендована 588 из 1561 пациентов (37,7%). В остальных случаях были даны рекомендации по коррекции респираторной поддержки и сопутствующей терапии.

У всех пациентов отмечали клинические признаки ОРДС. Из 1561 пациента у 1257 (80,5%) инициирована ИВЛ, у 209 (13,4%) – высокопоточная назальная оксигенотерапия, у 95 (6,1%) – НИВЛ. Проведение ЭКМО потребовалось 8 (0,5%) пациентам. Мы не обнаружили достоверных гендерных различий в частоте применения разных методов респираторной поддержки (Таблица 8).



Таблица 8 – Частота использования различных методов респираторной поддержки у пациентов реанимационных отделений в зависимости от пола

	Мужчины (n=883)	Женщины (n=678)	p
Срок от дебюта до развития ОРДС, дни	11 (8; 14)	11 (7; 14)	0,527
<i>Методы респираторной поддержки:</i>			
ИВЛ, n (%)	723 (81,9)	534 (78,8)	0,123
НИВЛ, n (%)	54 (6,1)	41 (6,0)	0,995
Оксигенотерапия, n (%)	106 (12,0)	103 (15,2)	0,067
ЭКМО, n (%)	2 (0,2)	6 (0,9)	0,071
Септический шок, n (%)	166 (18,8)	131 (19,3)	0,795

Однако мы обнаружили возрастные различия в частоте применения различных методов респираторной поддержки. У более молодых пациентов нормальные показатели сатурации кислорода чаще удавалось поддерживать с помощью неинвазивных методов (высокопоточной назальной оксигенотерапии,  $p=0,001$  или НИВЛ,  $p=0,022$ ), а у пациентов старшего возраста чаще инициировали ИВЛ ( $p<0,0001$ ; Рисунок 13).

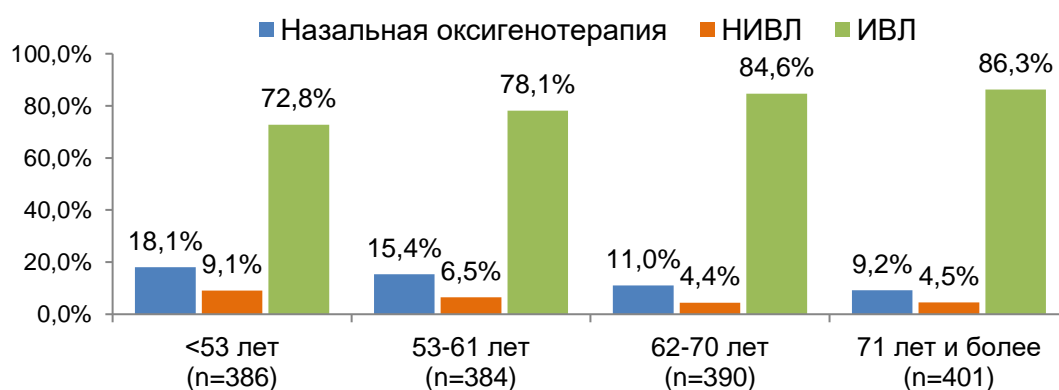


Рисунок 13 – Частота различных методов респираторной поддержки у пациентов, распределенных на четверти по возрасту

Спектр и структура сопутствующих заболеваний пациентов ФДРКЦ были сходны с таковыми в выборке пациентов Госпиталя Сеченовского Университета. Сопутствующие заболевания зарегистрированы у 1182 (75,7%) пациентов ФДРКЦ. У одной четверти пациентов (23,4%) сопутствующих заболеваний отмечено не было, а еще у четверти (24,5%) зафиксировано три и более. Также наиболее часто выявляли ССЗ (63,7%), СД 2 типа (26,6%) и ожирение (25,5%). Частота ССЗ и СД 2 типа значительно увеличивалась с возрастом (Таблица 9). Наоборот, ожирение в трех когортах пациентов более молодого возраста выявили примерно в трети случаев (28,4-28,8%), а в когорте пациентов старше 70 лет достоверно реже – в 16,7% случаев. Другие хронические заболевания отмечены менее чем у 10% пациентов ФДРКЦ. Частота хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и злокачественных солидных опухолей увеличивалась с возрастом (Таблица 9).

Таблица 9 – Частота сопутствующих заболеваний у пациентов ФДРКЦ в зависимости от пола и возраста

Параметры	Все (n=1561)	Мужчины (n=883)	Женщины (n=678)	p*	Квартили по возрасту, лет			
					<53 (n=386)	53-61 (n=384)	62-70 (n=390)	≥71 (n=401)
ССЗ, n (%)	995 (63,7)	516 (58,4)	479 (70,6)	<0,0001	110 (28,5) <sup>¶</sup>	233 (60,7) <sup>¶</sup>	300 (76,9) <sup>¶</sup>	352 (87,8) <sup>¶</sup>
АГ, n (%)	917 (58,7)	454 (51,4)	463 (68,3)	<0,0001	103 (26,7) <sup>¶</sup>	221 (57,6) <sup>¶</sup>	270 (69,2) <sup>¶</sup>	323 (80,5) <sup>¶</sup>
ИБС, n (%)	239 (15,3)	152 (17,2)	87 (12,8)	0,017	14 (3,6) <sup>¶</sup>	37 (9,6) <sup>¶</sup>	84 (21,5) <sup>¶</sup>	104 (25,9) <sup>¶</sup>
ФП, n (%)	172 (11,0)	102 (11,6)	70 (10,3)	0,443	6 (1,6) <sup>¶</sup>	19 (4,9) <sup>¶</sup>	52 (13,3) <sup>¶</sup>	95 (23,7) <sup>¶</sup>
ОНМК, n (%)	118 (7,6)	64 (7,2)	54 (8,0)	0,596	6 (1,6) <sup>¶</sup>	16 (4,2) <sup>¶</sup>	37 (9,5) <sup>¶</sup>	59 (14,7) <sup>¶</sup>
СД 2 типа, n (%)	416 (26,6)	191 (21,6)	225 (33,2)	<0,0001	53 (13,7) <sup>¶</sup>	105 (27,3) <sup>¶</sup>	132 (33,8) <sup>¶</sup>	126 (26,6) <sup>¶</sup>
Ожирение, n (%)	398 (25,5)	183 (20,7)	215 (31,7)	<0,0001	111 (28,8) <sup>¶</sup>	109 (28,4) <sup>¶</sup>	111 (28,5) <sup>¶</sup>	67 (16,7) <sup>¶</sup>
Бронхиальная астма, n (%)	36 (2,3)	13 (1,5)	23 (3,4)	0,012	11 (2,8)	5 (1,3)	10 (2,6)	10 (2,5)
ХОБЛ, n (%)	77 (4,9)	56 (6,3)	21 (3,1)	0,003	14 (3,6) <sup>§</sup>	10 (2,6) <sup>§</sup>	30 (7,7) <sup>§</sup>	23 (5,7) <sup>§</sup>
Солидные опухоли, n (%)	65 (4,2)	36 (4,1)	29 (4,3)	0,844	3 (0,8) <sup>¶</sup>	12 (3,1) <sup>¶</sup>	17 (4,4) <sup>¶</sup>	33 (8,2) <sup>¶</sup>
Гемобластозы, n (%)	29 (1,9)	12 (1,4)	17 (2,5)	0,096	6 (1,6)	4 (1,0)	12 (3,1)	7 (1,7)
Ревматологические заболевания, n (%)	19 (1,2)	6 (0,7)	13 (1,9)	0,035	3 (0,8)	3 (0,8)	8 (2,1)	5 (1,2)
ВИЧ-инфекция, n (%)	5 (0,3)	2 (0,2)	3 (0,4)	0,658	5 (1,3) <sup>§</sup>	0 <sup>§</sup>	0	0

Примечание: \*уровень значимости для 2-х групп, разделенных по полу. Для межгрупповых различий по возрасту: <sup>¶</sup>p<0,0001, <sup>§</sup>p<0,01

### Выживаемость пациентов реанимационных отделений

Летальность пациентов, госпитализированных в ОРИТ медицинских организаций РФ, составила 65,0%. С момента поступления в стационар 14- и 28-дневная госпитальная выживаемость пациентов составила 59,7% и 37,2%, соответственно. ОРДС был указан как причина смерти у 93,9% пациентов, проконсультированных в ФДРКЦ. Летальность зависела от уровня респираторной поддержки: была сравнительно низкой у пациентов, получавших только кислородотерапию (10,0%), увеличивалась при потребности в проведении НИВЛ (35,8%) или ИВЛ (76,4%), и достигала особенно высоких значений (86,2%) у пациентов с признаками септического шока, который характеризовался развитием полиорганной недостаточности и потребностью в вазопрессорной поддержке. В отличие от Госпиталя Сеченовского Университета среди пациентов отделений ОРИТ, консультированных в ФДРКЦ, отмечены не только возрастные, но и гендерные различия в показателях летальности у пациентов старше 53 лет (Рисунок 14).

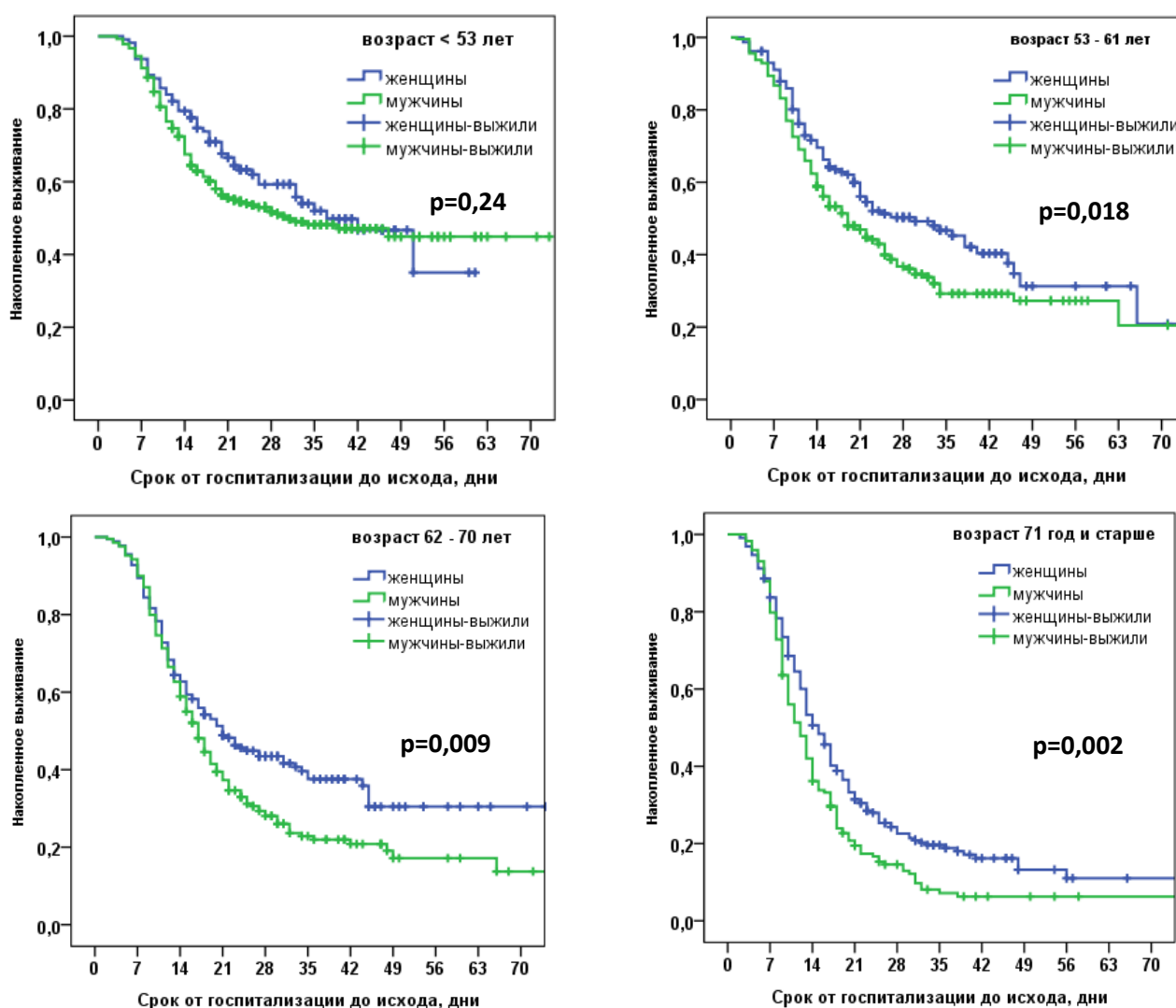


Рисунок 14 – Выживаемость пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией в зависимости от возраста и пола

В регрессионной модели Кокса риск развития летального исхода был выше у пациентов старше 53 лет, чем у пациентов более молодого возраста, а у пациентов старше 71 года риск смерти повышался в 2,5 раза (Рисунок 15).

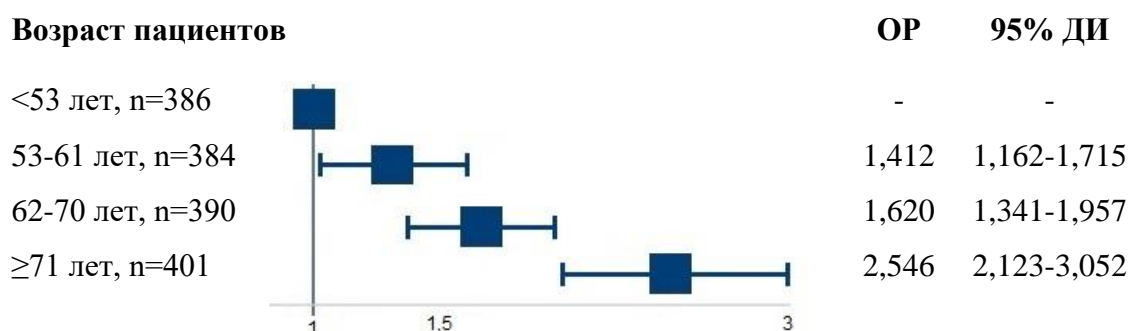


Рисунок 15 – Отношение рисков летального исхода в зависимости от возраста пациентов (опорная категория – пациенты моложе 53 лет)

#### Факторы риска летального исхода у пациентов реанимационных отделений

Также как и у пациентов Госпиталя Сеченовского Университета увеличение количества сопутствующих заболеваний у одного пациента было связано с увеличением риска неблагоприятного исхода. Так, у пациентов с тремя и более коморбидными состояниями отношение рисков было в 2,2 раза (95% ДИ 1,8-2,6) выше, чем у пациентов без коморбидностей (Рисунок 16).

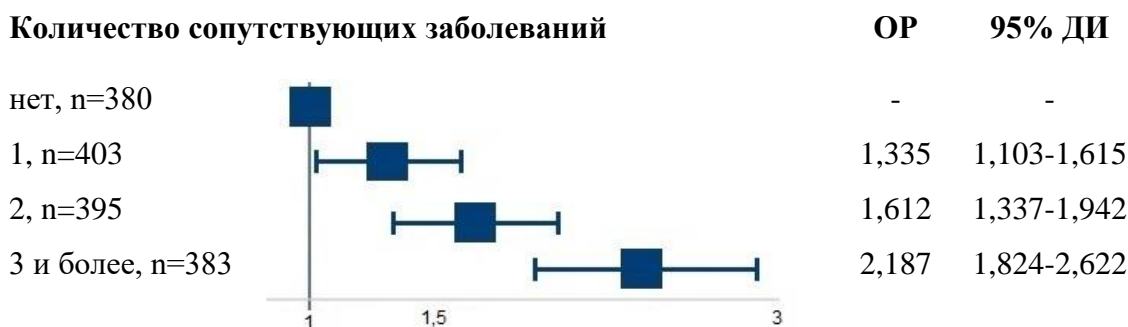


Рисунок 16 – Отношение рисков летального исхода в зависимости от количества сопутствующих заболеваний (опорная категория – отсутствие сопутствующих заболеваний)

Несмотря на сходную структуру сопутствующих заболеваний пациентов Госпиталя Сеченовского Университета и пациентов ФДРКЦ, их влияние на исход различно в данных когортах. В обеих выборках по результатам многофакторного регрессионного анализа с поправкой на возраст и пол с летальным исходом ассоциировался СД 2 типа. При этом в отличие от нереанимационных отделений Госпиталя среди пациентов ФДРКЦ другими значимыми факторами, ассоциированными с летальным исходом, были ССЗ (в первую очередь ИБС и ФП) и ожирение, в том числе с поправкой на возраст и пол (Таблица 10).

Таблица 10 – Отношение рисков летального исхода, рассчитанное в регрессионной модели Кокса для сопутствующих заболеваний

Фактор	Исходная модель		Модель 1		Модель 2	
	ОР; 95% ДИ	p	ОР; 95% ДИ	p	ОР; 95% ДИ	p
Пол (мужской)	1,147; 1,012-1,299	0,031	1,340*; 1,179-1,522	<0,0001	1,371; 1,203-1,562	<0,0001
Возраст, лет	1,024; 1,020-1,029	<0,0001	1,027*; 1,022-1,031	<0,0001	1,024; 1,018-1,029	<0,0001
АГ, n=917	1,344; 1,183-1,528	<0,0001	1,039; 0,902-1,197	0,593	–	–
ИБС, n=239	1,661; 1,421-1,942	<0,0001	1,292; 1,097-1,521	0,002	1,240; 1,051-1,463	0,011
ФП, n=172	1,743; 1,466-2,073	<0,0001	1,292; 1,077-1,551	0,006	1,217; 1,012-1,464	0,037
ОНМК, n=118	1,298; 1,044-1,614	0,019	1,043; 0,836-1,301	0,712	–	–
СД 2 типа, n=416	1,434; 1,256-1,639	<0,0001	1,346; 1,176-1,541	<0,0001	1,268; 1,105-1,455	0,001
Ожирение, n=398	1,185; 1,031-1,362	0,017	1,344; 1,166-1,548	<0,0001	1,283; 1,111-1,481	0,001
Бронхиальная астма, n=36	0,670; 0,611-1,373	0,670	–	–	–	–
ХОБЛ, n=77	1,276; 0,983-1,656	0,067	–	–	–	–
Солидные опухоли, n=65	1,480; 1,128-1,943	0,005	1,227; 0,927-1,621	0,152	–	–
Гемобласты, n=29	1,029; 0,668-1,585	0,898	–	–	–	–
ИВРЗ, n=19	1,559; 0,936-2,596	0,088	–	–	–	–
ВИЧ-инфекция, n=5	0,870; 0,280-2,703	0,810	–	–	–	–

*Примечание:* Исходная модель: однофакторный анализ; \*анализ 2-х признаков совместно – пол и возраст; Модель 1: многофакторный анализ каждого признака по-отдельности с коррекцией по полу и возрасту; Модель 2: многофакторный анализ по всем признакам с коррекцией по полу и возрасту

Мы построили отдельную многофакторную модель Кокса с коррекцией на пол и возраст для оценки влияния выраженности ожирения на летальность. У пациентов со 2 степенью ожирения (n=116; ОР 1,388; 95% ДИ 1,101-1,751; p=0,006) и 3 степенью ожирения (n=127; ОР 1,553; 1,251-1,929; p<0,0001) риск смерти был значимо выше, чем у пациентов без ожирения. Наоборот, у пациентов с избыточной массой тела (n=37; ОР 1,089; 95% ДИ 0,730-1,623; p=0,676) и ожирением 1 степени (n=155; ОР 1,169; 0,944-1,448; p=0,153) риск смерти не отличался от риска у пациентов без ожирения.

Таким образом, среди проанализированной нами выборки из 1522 пациентов с ОРДС, проконсультированных в ФДРКЦ, общая летальность составила 65,4%; она была особенно

высокой у пациентов, нуждавшихся в ИВЛ (76,5%) и у пациентов с признаками септического шока (86,2%). В целом, структура факторов, ассоциированных с летальным исходом у пациентов ФДРКЦ, сходна с таковой у пациентов Госпиталя Сеченовского Университета. Дополнительными значимыми факторами риска смерти, наряду с возрастом и СД 2 типа, в реанимационной когорте были мужской пол, ИБС и ожирение. Также нужно отметить, что благодаря созданию ФДРКЦ на базе Сеченовского Университета за два года проконсультировано 41896 больных с COVID-19, которым потребовалась госпитализация в ОРИТ российских лечебных учреждений. В условиях пандемии и ограниченных лечебно-диагностических возможностей телемедицинские консультации позволили обеспечить своевременный дистанционный доступ к услугам квалифицированных врачей различных специальностей.

### **Исследование переносимости векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями**

Подавляющее большинство выявленных нами факторов неблагоприятного прогноза немодифицируемые. Однако в наших силах снизить риск тяжелого течения COVID-19. Так, накопленные данные позволяют констатировать эффективность вакцинации в уменьшении риска летального исхода среди вакцинированных пациентов. При этом в отношении некоторых уязвимых групп пациентов, в частности больных ИВЗР, сохраняется нерешительность по поводу вакцинации из-за не вполне обоснованных опасений о НЯ и рисках обострения основного заболевания. Поэтому III этап нашего исследования включил оценку безопасности профилактических мероприятий в этой уязвимой группе пациентов с COVID-19.

Мы провели первое в России исследование, оценивающее безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у пациентов с ИВРЗ. Основную группу составили 157 пациентов с ИВРЗ, контрольную – 168 участников без ИВРЗ. Среди исследуемой выборки 131 (83,4%) пациент с ИВРЗ и 159 (94,6%) пациентов контрольной группы получили два компонента вакцины. Остальные участники на момент анкетирования были вакцинированы только одним компонентом вакцины. Наиболее частой причиной незавершенной вакцинации было заполнение анкеты в срок менее, чем через 3 недели после вакцинации первым компонентом, что чаще наблюдали в группе пациентов с ИВРЗ (12,1%), чем в контрольной группе (4,8%;  $p=0,025$ ). У 3 пациентов с ИВРЗ после введения первого компонента вакцины отмечены НЯ, в связи с чем принято решение не завершать вакцинацию. И еще у 2 пациентов с ИВРЗ зарегистрированы клинические проявления COVID-19.

Мы не обнаружили поло-возрастных различий в основной и контрольной группах. Также не выявлено различий в частоте большинства сопутствующих заболеваний (Таблица 11).

Таблица 11 – Демографическая характеристика и сопутствующие заболевания у пациентов, прошедших вакцинацию

Параметры	Группа ИВРЗ (n=157)	Контрольная группа (n=168)	p
Возраст, лет; Me (IQR)	46 (37; 61)	48 (30; 60)	0,523
Женский пол, n (%)	112 (71,3)	121 (72,0)	0,903
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> ; Me (IQR)	25,2 (21,5; 28,7)	24,4 (21,4; 28,8)	0,346
<i>Сопутствующие заболевания:</i>			
АГ, n (%)	54 (34,4)	49 (29,2)	0,341
Инфаркт миокарда, n (%)	6 (3,8)	3 (1,8)	0,323
Коронарная ангиопластика, n (%)	5 (3,2)	4 (2,4)	0,743
Стенокардия, n (%)	1 (0,6)	10 (6,0)	0,011
ФП, n (%)	7 (4,5)	6 (3,6)	0,781
СД 1 типа, n (%)	0	1 (0,6)	1,000
СД 2 типа, n (%)	10 (6,4)	16 (8,9)	0,413
Онкологические заболевания, n (%)	2 (1,3)	5 (3,0)	0,450
Бронхиальная астма, n (%)	7 (4,5)	19 (11,3)	0,025
ХБП, n (%)	21 (13,4)	6 (3,6)	0,002

Наиболее распространенными формами ИВРЗ в основной группе были ревматоидный артрит (n=41) и АНЦА-ассоциированные васкулиты (n=35). Другими ИВРЗ были анкилозирующий спондилит (n=14), системная красная волчанка (n=14), псориазический артрит (n=13), системная склеродермия (n=9), первичный синдром Шегрена (n=5), недифференцированный артрит (n=4), дерматомиозит (n=4), IgA-васкулит (n=4), артериит Такаясу (n=4), ревматическая полимиалгия (n=4), антифосфолипидный синдром (n=2), IgG4-ассоциированное заболевание (n=2), болезнь Бехчета (n=1) и саркоидоз (n=1). На момент вакцинации ИСТ получал 131 (83,4%) пациент с ИВРЗ, в том числе в 72 случаях (45,9%) комбинированную.

У 123 (78,3%) пациентов основной группы и 150 (89,3%) пациентов контрольной группы после вакцинации зарегистрированы НЯ (p=0,01). Любые НЯ после введения первой дозы вакцины регистрировали реже в основной (72,0%), чем в контрольной группе (82,7%). Частота развития отдельных НЯ не различалась в исследуемых группах (Таблица 12). После введения первой дозы вакцины частота продолжительных (>3 дней) местных и общих НЯ была статистически значимо выше у пациентов с ИВРЗ, по сравнению с контрольной группой. После второй дозы вакцины длительные (>3 дней) НЯ выявляли одинаково часто в обеих группах (Таблица 12).

Таблица 12 – Нежелательные явления после первой и второй доз вакцины Гам-КОВИД-ВАК (Спутник V)

Параметры	После первой дозы			После второй дозы		
	Группа ИВРЗ (n=157)	Контрольная группа (n=168)	Р	Группа ИВРЗ (n=131)	Контрольная группа (n=159)	Р
Любое НЯ, n (%)	113 (72,0)	139 (82,7)	0,024	84 (64,1)	109 (68,6)	0,454
Любая местная реакция, n (%)	96 (61,1)	117 (69,6)	0,129	64 (48,9)	80 (50,3)	0,815
Продолжительность >3 дней, n (%)	18/96 (18,8)	10/117 (8,5)	0,040	6/64 (9,4)	4/80 (5,0)	0,340
Боль	89 (56,7)	112 (66,7)	0,068	62 (47,3)	73 (45,9)	0,814
Отёк	35 (22,3)	33 (19,6)	0,587	24 (18,3)	23 (14,5)	0,425
Гиперемия	30 (19,1)	32 (19,0)	1,000	21 (16,0)	24 (15,1)	0,871
Любая системная реакция, n (%)	92 (58,6)	105 (62,5)	0,497	67 (51,1)	84 (52,8)	0,814
Продолжительность >3 дня	17/92 (18,5)	6/105 (5,7)	0,007	13/67 (19,4)	8/84 (9,5)	0,100
Лихорадка >38,0°C	33 (21,0)	39 (23,2)	0,689	27 (20,6)	35 (22,0)	0,886
Озноб	47 (29,9)	50 (35,7)	0,289	30 (22,9)	43 (27,0)	0,497
Утомляемость	78 (49,7)	90 (53,6)	0,506	57 (43,5)	71 (44,7)	0,906
Артралгии	47 (29,9)	42 (25,0)	0,323	31 (23,7)	33 (20,8)	0,572
Миалгии	54 (34,4)	60 (35,7)	0,817	32 (24,4)	32 (20,1)	0,396
Тошнота/рвота	13 (8,3)	6 (3,6)	0,097	4 (3,1)	5 (3,1)	1,000
Другие желудочно-кишечные расстройства	13 (8,3)	5 (3,0)	0,051	4 (3,1)	3 (1,9)	0,705
Головная боль	51 (32,5)	50 (29,8)	0,632	36 (27,5)	29 (18,2)	0,067
Аллергические реакции	4 (2,5)	2 (1,2)	0,435	1 (0,8)	3 (1,9)	0,629



У 10 опрошенных пациентов после введения вакцины отмечены аллергические реакции, частота их развития была одинаковой в основной и контрольной группах (Таблица 12). Интенсивность НЯ пациенты оценивали субъективно (Рисунок 17 и 18). Выраженную боль в месте инъекции пациенты с ИВРЗ несколько чаще отмечали после введения первого компонента вакцины (12,7%), чем после второго компонента (4,6%;  $p=0,023$ ). Другие выраженные местные и общие нежелательные реакции также чаще отмечали после введения первого компонента вакцины, несколько реже – после второго компонента вакцины, однако различия не достигали статистически значимого уровня.

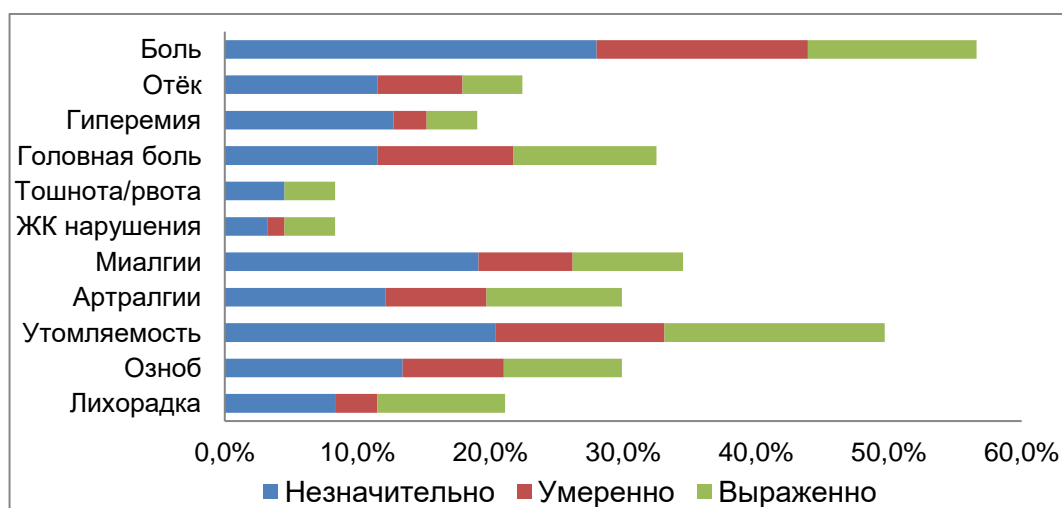


Рисунок 17 – Интенсивность местных и системных реакций у пациентов с ИВРЗ после введения первого компонента вакцины

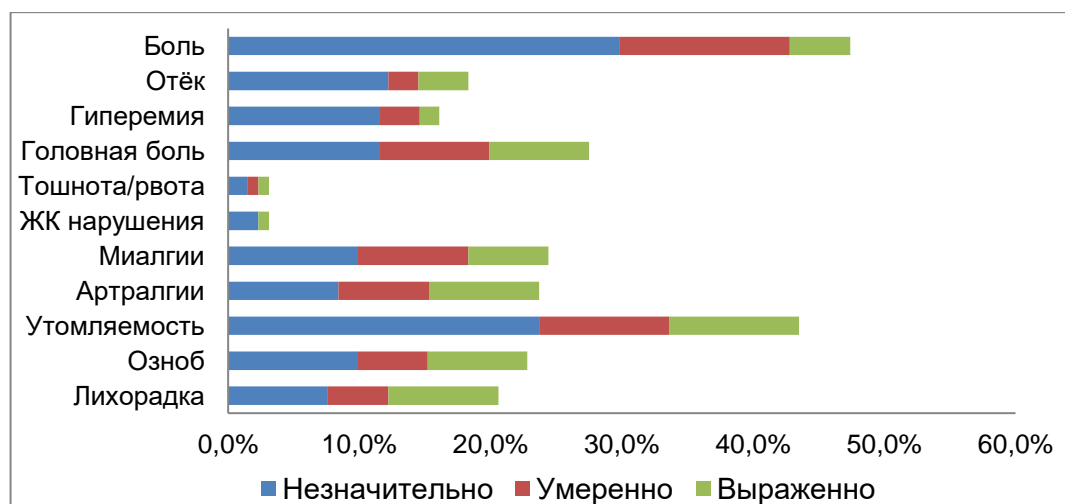


Рисунок 18 – Интенсивность местных и системных реакций у пациентов с ИВРЗ после введения второго компонента вакцины

После вакцинации 25 пациентов (16,5%) с ИВРЗ, из них 40% с ревматоидным артритом и 16% с анкилозирующим спондилитом, отметили появление симптомов (артралгии и миалгии), которые они расценивали как ухудшение основного заболевания. Среди пациентов, сообщивших об обострении ИВРЗ, на момент вакцинации 18 (72%) получали ИСТ, в том числе

6 (24%) – комбинированную. Только 5 пациентам потребовалась модификация базисной терапии в связи с нарастанием симптомов ИВРЗ. Еще у 8 пациентов симптомы купировались в результате короткого курса НПВС, а 13 пациентов не предоставили никакой дополнительной информации о своем основном заболевании. После вакцинации 12 пациентов сообщили о развитии COVID-19, в том числе 2 пациента с ИВРЗ – в течение 3 недель после первого компонента; 6 (4,5%) пациентов с ИВРЗ и 4 (2,5%) пациента контрольной группы ( $p=0,355$ ) – после полного курса вакцинации. Большинство пациентов отмечали легкое течение SARS-Cov-2 инфекции без развития пневмонии либо с вовлечением менее 25% паренхимы легких. Тяжелое течение COVID-19 с распространенным вовлечением легких (КТ-3) и развитием ОРДС зарегистрировано только у 1 пациента с ревматоидным артритом, что потребовало введения тоцилизумаба в суммарной дозе 1200 мг. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о достаточно хорошей переносимости вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов с ИВРЗ. Необходимо отметить, что у большинства пациентов НЯ сохранялись не более 3 дней, а аллергические реакции зарегистрированы только у 3% пациентов. Ухудшение симптомов ИВРЗ после введения вакцины у некоторых пациентов, вероятно, не было связано с истинным обострением ИВРЗ, поскольку у трети пациентов неспецифические симптомы купировались после короткого курса НПВС. Таким образом, наличие у пациентов ИВРЗ не должно являться противопоказанием к применению вакцины Спутник-V для профилактики коронавирусной инфекции.

### **Заключение**

Проведенное исследование охватило большое число случаев COVID-19-ассоциированной пневмонии от среднетяжелой до крайне тяжелой форм, зарегистрированных в первые две волны пандемии. Это позволило охарактеризовать профиль пациентов, поступающих в стационар, а также пациентов с ОРДС, нуждающихся в интенсивной терапии. Отмечено преобладание полиморбидных больных пожилого и старческого возраста с распространенной вирусной пневмонией, нуждающихся в респираторной поддержке и с высокой инфекционно-воспалительной активностью заболевания.

По полученным нами данным важнейшими предикторами неблагоприятных исходов являются возраст, степень поражения легких по КТ на момент поступления, повышение СРБ, тромбоцитов, Д-димера и креатинина и снижение уровня лимфоцитов, а также сопутствующие заболевания (СД 2 типа, ФП и опухолевые заболевания крови). В реанимационной когорте дополнительными значимыми факторами риска смерти являются мужской пол, ИБС и ожирение. Кроме того, подтверждена важная роль мониторинга во время госпитализации уровня ЛДГ, ферритина и ИЛ-6 как предикторов неблагоприятного прогноза.

В работе обоснована нецелесообразность применения тофацитиниба дополнительно к стандартному лечению для уменьшения риска неблагоприятных исходов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. В это же время, продемонстрирована хорошая переносимость вакцины у пациентов из наиболее уязвимых групп, что, с учетом данных об эффективности вакцинации в уменьшении риска летального исхода, должно быть основанием в пользу применения вакцины Спутник-V для профилактики коронавирусной инфекции у пациентов с ИВРЗ.

В исследовании проанализированы результаты работы ФДРКЦ, благодаря созданию которого за два года проконсультировано 41896 реанимационных больных с COVID-19 из ОРИТ российских лечебных учреждений. Описанная модель организации телемедицинских консультаций в условиях пандемии позволяет оперативно получать регионам РФ квалифицированную медицинскую помощь.

## ВЫВОДЫ

1. На основании опыта оказания лечебно-диагностической помощи 1479 пациентам с новой коронавирусной инфекцией, поступившим в период апрель 2020 – март 2021 года в нереанимационные отделения специализированного инфекционного госпиталя, особенностями COVID-19 являются пожилой и старческий возраст больных (медиана – 71 лет), высокая частота сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых (у 72,8 %), сахарного диабета (у 21,3%), ожирения (у 40,8%), и частое наличие распространенной вирусной пневмонии (более 50% площади легких у 71% пациентов), сопровождавшейся гипоксией.
2. Летальность у госпитализированных пациентов с COVID-19, составившая в среднем 9,3% не зависит от пола, но увеличивается с возрастом (19,6% среди больных в возрасте старше 80 лет): у лиц старше 60 лет риск смерти в 2,1 раза выше (95% ДИ 1,1-4,4), чем у лиц более молодого возраста.
3. Среди сопутствующих заболеваний статистически значимое негативное влияние на выживаемость пациентов по данным многофакторной регрессионной модели оказывают сахарный диабет 2 типа (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1-2,7) и опухолевые заболевания системы крови (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,1-3,9); при этом наличие у пациента комбинации трех и более любых сопутствующих заболеваний сопровождается увеличением риска летального исхода в 4,2 раза (95% ДИ 1,7-10,4).
4. С повышенным риском смерти ассоциируются увеличение содержания С-реактивного белка (увеличение ОШ на 6% на каждые 10 мг/мл,  $p < 0,0001$ ) и креатинина (увеличение ОШ на 7% на каждые 10 мкмоль/л,  $p = 0,001$ ) на момент госпитализации, а также ферритина (увеличение

- ОШ на 10% на каждые 100 мкг/л,  $p=0,006$ ), лактатдегидрогеназы (увеличение ОШ на 20% на каждые 100 ед/л,  $p<0,0001$ ), интерлейкина-6 (увеличение ОШ на 1% на каждые 10 пг/мл,  $p=0,002$ ) и глюкозы (увеличение ОШ на 13% на каждый 1 ммоль/л,  $p=0,015$ ).
5. Терапия тофацитинибом у пациентов средней тяжести в дополнение к стандартному лечению характеризуется благоприятным профилем безопасности, но статистически значимо не влияет на риск наступления комбинированной конечной точки (смерть или перевод на ИВЛ) у госпитализированных пациентов с COVID-19 независимо от наличия или отсутствия гипоксии.
  6. Среди 1522 пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, госпитализированных в реанимационные отделения лечебных учреждений Российской Федерации, летальность составила 65,4%; она оценивается как относительно невысокая (10,1%) у пациентов, нуждавшихся в стандартной оксигенотерапии, но показатель смертности значительно увеличивается среди больных с потребностью в неинвазивной (36,8%) или искусственной (76,5%) вентиляции легких, и особенно высокой (86,2%) при наличии признаков септического шока.
  7. Риск смерти реанимационных больных с COVID-19 увеличивается с возрастом – у мужчин старше 50 лет он был достоверно выше, чем у женщин; по данным многофакторной регрессионной модели Кокса с поправкой на пол и возраст к факторам риска смерти относятся также инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях в анамнезе (ОР 1,24, 95% ДИ 1,05-1,46,  $p=0,011$ ), сахарный диабет 2 типа (ОР 1,27, 95% ДИ 1,11-1,46,  $p=0,001$ ) и ожирение (ОР 1,28, 95% ДИ 1,11-1,48,  $p=0,001$ ).
  8. Частота как местных, так и общих нежелательных явлений при применении вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (78,3%) не превышает таковую у лиц без ревматических заболеваний (89,3%), при этом у большинства пациентов нежелательные явления сохраняются не более 3 дней, а аллергические реакции регистрируются только у 3% пациентов.
  9. Организация Федерального дистанционного консультативного центра анестезиологии и реанимации на базе Сеченовского Университета, позволившая за два года проконсультировать 41896 больных с COVID-19 с потребностью госпитализации в реанимационные отделения российских лечебных учреждений, обеспечила своевременный дистанционный доступ к услугам квалифицированных врачей различных специальностей, в том числе анестезиологов-реаниматологов, пульмонологов, инфекционистов, кардиологов, гепатологов и нефрологов, и повысила качество оказания медицинской помощи на местах, что позволяет более широко использовать такую модель организации медицинской помощи в условиях пандемии на базе федеральных учреждений экспертного уровня.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо применять более активную тактику для предупреждения развития ОРДС у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Решение о госпитализации в стационар с определением показаний к активной антицитокиновой терапии необходимо принимать не позднее 11 суток от начала заболевания.
2. Госпитализировать в стационар необходимо всех пациентов старше 61 года, а также пациентов с сопутствующей патологией, в особенности с СД 2 типа, злокачественными гематологическими заболеваниями и с сочетанием у пациента 3 и более коморбидностей.
3. С целью выбора более активной тактики лечения пациента возможно использование прогностической шкалы, включающей в себя оценку следующих параметров: возраст, степень поражения легких по КТ на момент поступления, исходные уровни СРБ, лимфоцитов, тромбоцитов, Д-димера и креатинина, а также наличие ФП, СД 2 типа и опухолевых заболеваний системы крови. Чувствительность и специфичность данной модели составляют 73,8% и 70,1%, соответственно.
4. Нет достаточной доказательной базы для рутинного назначения пациентам с COVID-19-ассоциированной пневмонией ингибиторов янус-киназ.
5. Для профилактики коронавирусной инфекции рекомендовано проведение вакцинации (Спутник-V) всем группам пациентов, поскольку применение вакцины не сопровождается тяжелыми нежелательными явлениями, а эффективность в отношении профилактики тяжелых форм заболевания высокая.
6. Наличие у пациентов ИВРЗ не является противопоказанием к применению вакцины Спутник-V для профилактики коронавирусной инфекции. Однако после вакцинации пациентам с ИВРЗ показано динамическое наблюдение ревматолога, поскольку в отдельных случаях может потребоваться модификация базисной терапии.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, **М.Ю. Бровко** и др. // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2020. – Т. 29. – № 2. – С. 21–29.
2. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, **М.Ю. Бровко** и др. // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2020. – Т.29. – № 3. – С. 25–36.
3. Cancer in intensive care unit patients with COVID-19. / S.Moiseev, S. Avdeev, **M. Brovko** [et al.] // **Journal of Infection.** – 2020. – V.81 – №2. – P.e124–e125. [Web of Science, Scopus]
4. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. / S.Avdeev, S. Moiseev, **M. Brovko** [et al.] // **Allergy.** – 2020. – V.75. – № 10. – P. 2703–2704. [Web of Science, Scopus]
5. Факторы риска раннего развития септического шока у больных с тяжелым COVID-19. / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, **М.Ю. Бровко** и др. // **Терапевтический архив.** – 2020. – Т.29. – № 3. – С. 25–36.
6. Neither earlier nor late tocilizumab improved outcomes in the intensive care unit patients with COVID-19 in a retrospective cohort study. / S.Moiseev, S. Avdeev, **M. Brovko** [et al.] // **Annals of the Rheumatic Diseases.** – 2020. – V.0 – №0. – P.annrhumdis-2020-219265. [Web of Science, Scopus]
7. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. / С.В. Моисеев, С.Н. Авдеев, **М.Ю. Бровко** и др. // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2020. – Т.29. – № 4. – С.11–25.
8. Чикина С.Ю. Нетипичное течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поздним повышением уровня С-реактивного белка (клинические наблюдения). / С.Ю. Чикина, **М.Ю. Бровко**, В.В. Роюк, С.Н. Авдеев // **Пульмонология.** – 2020. – Т.30. – № 5. – С. 709–714.
9. Letter to the editor: Virtual Care for Critically Ill Patients with COVID-19. / V. Fomin, S. Moiseev, **M. Brovko** [et al.] // **Telemedicine and e-Health.** – 2020. – V.26 – № 11. – P.1326–1327. [Web of Science, Scopus]
10. Частота, факторы риска и прогностическое значение острого повреждения почек у госпитализированных больных с COVID-19: ретроспективное когортное исследование. / Н.В. Чеботарева, А.С.Бернс, **М.Ю. Бровко** и др. // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2021. – Т.30. – № 1. – С. 30–35.

11. Sex differences in mortality in the intensive care unit patients with severe COVID-19. / S. Moiseev, **M. Brovko**, E. Tao [et al.] // **Journal of Infection**. – 2021. – V.82 – №2. – P.282–327. [Web of Science, Scopus]
12. Outcomes of intensive care unit patients with COVID-19: a nationwide analysis in Russia. / S. Moiseev, S. Avdeev, **M. Brovko** [et al.] // **Anaesthesia**. – 2021. – V.76 – №S3. – P.11–12. [Web of Science, Scopus]
13. Левелимаб в лечении COVID-19. / П.И. Новиков, **М.Ю. Бровко**, В.И. Шоломова и др. // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2021. – Т.30. – № 3. – С. 67–75.
14. Is there a future for hydroxychloroquine/chloroquine in prevention of SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? / S. Moiseev, S. Avdeev, **M. Brovko** [et al.] // **Annals of the Rheumatic Diseases**. – 2021. – V. 80 – №2 – P.e19–e19. [Web of Science, Scopus]
15. Rheumatic diseases in intensive care unit patients with COVID-19. / S. Moiseev, S. Avdeev, **M. Brovko** [et al.] // **Annals of the rheumatic diseases**. – 2021. – V.80 – №2. [Web of Science, Scopus]
16. Эффективность и безопасность тофацитиниба у пациентов с COVID-19: многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование. / С.В. Моисеев, Н.М. Буланов, **М.Ю. Бровко** и др. // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2021. – Т.30. – № 2. – С. 22–30.
17. Когнитивные нарушения у больных COVID-19, получавших терапию респираторной поддержки (обзор литературы). / А.В. Волков, М.А. Кинкулькина, **М.Ю. Бровко** и др. // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2021. – № 4. – С. 138–142.
18. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. / Н.М. Буланов, П.И. Новиков, **М.Ю. Бровко** и др. // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2021. – Т. 31. – № 4. – С. 23–28.
19. Efficacy of a Probiotic Consisting of Lacticaseibacillus rhamnosus PDV 1705, Bifidobacterium bifidum PDV 0903, Bifidobacterium longum subsp. infantis PDV 1911, and Bifidobacterium longum subsp. longum PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. / V. Ivashkin, V. Fomin, **M. Brovko** [et al.] // **Probiotics and Antimicrobial Proteins**. – 2021. – Oct.13 – P.1-9. [Scopus]
20. Telemedicine solutions for patients in intensive care unit with Covid-19 in Russia. / **M. Brovko**, S. Moiseev, S. Avdeev [et al.] // **European Respiratory Journal**. – Sep.2021 – V.supl.65 – № 58 –P. PA3811.

21. Association between creatine kinase level and mortality in high-risk patients with COVID-19. / A. Kitbalian, **M. Brovko**, L. Akulkina et al. // *European Respiratory Journal*. – Sep 2021. – V.suppl65. – № 58. – С. PA650.
22. Association between type of antihyperglycemic therapy and COVID-19 outcomes in patients with type 2 DM. / L. Akulkina, A. Schepalina, **M. Brovko** [et al.]. *European Respiratory Journal*. – Sep 2021. – V.supl.65 – № 58 – PA3653.
23. Psychiatric complications of COVID-19 pneumonia: preliminary results of a single-centre prospective study. / P. Potapov, A. Yakovleva, **M. Brovko** [et al.] // *Respiratory Infections and bronchiectasis. European Respiratory Society*. – Sep. 2021. – V.supl65 – № 58. – P. PA3482.
24. Tofacitinib versus standard of care treatment in patients with COVID-19 pneumonia and respiratory failure: a multicenter cohort study. / L. Akulkina, **M. Brovko**, N. Bulanov [et al.] // *European Respiratory Journal*. – Sep.2021 – V. supl.65 – № 58 – OA3970.
25. In hospital risk factors for acute kidney injury and its burden in patients with Sars-Cov-2 infection: a longitudinal multinational study. / M.L. Morieri, C. Ronco, **M. Brovko** [et al.] // **Scientific Reports**. – 2022. – V.12 – № 1. – P. 3474. [**Web of Science, Scopus**]
26. Эффективность и безопасность олокизумаба, ингибирующего интерлейкин-6, в лечении COVID-19 у госпитализированных пациентов. / П.И. Новиков, **М.Ю. Бровко**, Л.А. Акулкина и др. // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2022. – Т.31. – № 2. – С. 51–56.
27. Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике тяжелого течения COVID-19 и смерти у госпитализированных взрослых пациентов. / В.Б. Надточеева, Н.М. Буланов, **М.Ю. Бровко** и др. // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2022. – Т. 33 – № 2. – С. 20–26.
28. Сравнительная эффективность олокизумаба и тоцилизумаба в лечении COVID-19 у госпитализированных больных. / **М.Ю. Бровко**, П.И. Новиков, Е.А. Набатчикова и др. // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2022. – Т. 31. – № 3. – С. 9–15.
29. Организующая пневмония как легочное проявление постковидного синдрома: особенности диагностики и лечения. / Л.А. Акулкина, А.А. Щепалина, **М.Ю. Бровко** и др. // **Терапевтический архив**. – 2022. – Т. 94. – № 4. – С. 497–502.
30. Факторы риска повреждения почек у пациентов с острой коронавирусной инфекцией COVID-19. / А.А. Щепалина, Н.В. Чеботарева, **М.Ю. Бровко** и др. // **Терапевтический архив**. – 2022. – Т.94. – № 6. – С. 743–747.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

SpO <sub>2</sub> – сатурация кислорода	СРБ – С-реактивный белок
АГ – артериальная гипертензия	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ФДРКЦ – Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии и реаниматологии для взрослых пациентов COVID-19
АСТ – аспартатаминотрансфераза	ФП – фибрилляция предсердий
ГКС – глюкокортикостероиды	ХБП – хроническая болезнь почек
Госпиталь – Госпиталь для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией Сеченовского Университета	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ИБС – ишемическая болезнь сердца	
ИВЛ – искусственная вентиляция легких	
ИВРЗ – иммунные воспалительные ревматические заболевания	
ИЛ – интерлейкин	
ИСТ – иммуносупрессивная терапия	
КТ – компьютерная томография	
ЛДГ – лактатдегидрогеназа	
НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких	
НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты	
НЯ – нежелательные явления	
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	
ОПП – острое повреждение почек	
ОР – отношение рисков	
ОРДС – острый респираторный дистресс синдром	
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии	
ОШ – отношение шансов	
ПЦР – полимеразная цепная реакция	
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕPI	
РФ – Российская Федерация	
СД – сахарный диабет	