

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Мержоева Замира Магомедовна

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

3.1.29. Пульмонология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН  
Авдеев Сергей Николаевич

Москва – 2025

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	17
1.1 Эпидемиология COVID-19 .....	17
1.2 Патофизиологические механизмы развития инфекции SARS-CoV-2.....	18
1.3 Клиническая картина SARS-CoV-2 инфекции .....	21
1.4 Эффективность и безопасность медикаментозной терапии .....	22
1.4.1 Эффективность и безопасность глюкокортикостероидов.....	22
1.4.2 Эффективность и безопасность антицитокиновой терапии.....	25
1.4.2.1 Ингибиторы янус-киназ .....	25
1.4.2.2 Ингибиторы ИЛ-6.....	27
1.4.2.3 Ингибиторы ИЛ-1 .....	30
1.4.2.4 Антагонисты ИЛ-17.....	32
1.4.3 Другие исследуемые препараты .....	34
1.4.3.1 Противовирусные средства.....	34
1.4.3.2 Иммуносупрессивные препараты.....	36
1.4.3.3 Анतिकовидная плазма.....	38
1.4.3.4 Моноклональные антитела .....	38
1.4.3.5 Ингаляционный сурфактант .....	39
1.4.3.6 N-ацетилцистеин .....	39
1.5 Диагностические критерии оценки степени тяжести заболевания .....	40
1.6 Эффективность и безопасность респираторной поддержки .....	41
1.6.1 Кислородотерапия .....	42
1.6.2 Высокопоточная кислородотерапия (ВПО) .....	43
1.6.3 Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) .....	45
1.6.4 Искусственная вентиляция легких (ИВЛ).....	47
1.7 Эффективность и безопасность методов немедикаментозной терапии .....	48
1.7.1 Прон-позиция.....	48
1.7.2 Оксид азота .....	49

1.7.3 Гелий-кислородная смесь .....	50
1.7.4 Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) .....	51
1.8 Прогнозирование тяжелого течения COVID-19 .....	53
1.9 Нерешенные вопросы терапии пациентов с COVID-19 с прогрессированием заболевания.....	55
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>60</b>
2.1 Общая клиническая характеристика обследованных больных .....	60
2.2 Ведение пациентов .....	60
2.3 Программа и методы исследования .....	61
2.3.1 Протокол исследования по оценке эффективности и безопасности тоцилизумаба.....	61
2.3.2 Протокол исследования по оценке эффективности и безопасности циклоспорина А у пациентов с прогрессированием COVID-19.....	63
2.3.3 Протокол исследования по оценке эффективности и безопасности N- ацетилцистеина .....	66
2.3.4 Протокол исследования по оценке эффективности и безопасности ингаляционного сурфактанта .....	67
2.3.5 Протокол исследования по оценке эффективности и безопасности нетакимаба.....	69
2.3.6 Протокол исследования по применению неинвазивной респираторной поддержки.....	70
2.4 Методы исследования .....	72
2.4.1 Клинико-лабораторная диагностика .....	72
2.4.2 Инструментальная диагностика .....	73
2.5 Методы статистической обработки.....	73
<b>ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА.....</b>	<b>75</b>
3.1 Обоснование .....	75

3.2	Общая характеристика обследованных пациентов .....	75
3.3	Оценка эффективности терапии в зависимости от времени назначения тоцилизумаба.....	76
3.3.1	Корреляционный анализ данных в зависимости от анамнеза и исхода заболевания.....	83
3.3.2	Регрессионный анализ данных в зависимости от времени назначения тоцилизумаба, анамнеза и исхода заболевания .....	84
3.4	Основные характеристики пациентов в зависимости от исхода заболевания.....	87
3.5	Основные характеристики пациентов в зависимости от возраста.....	96
3.6	Дискуссия .....	107
<b>ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОСПОРИНА А У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ .....</b>		
		<b>110</b>
4.1	Обоснование .....	110
4.2	Общая характеристика обследованных пациентов .....	110
4.3	Оценка эффективности терапии циклоспорином А при прогрессировании поражения легких и неэффективности комбинации ИИЛ-6 и глюкокортикостероидов .....	111
4.4	Прогностические факторы риска неблагоприятного исхода .....	119
4.5	Дискуссия .....	124
<b>ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19.....</b>		
		<b>126</b>
5.1	Обоснование .....	126
5.2	Общая характеристика обследованных пациентов .....	126
5.3	Оценка эффективности терапии N-ацетилцистеином у госпитализированных пациентов с COVID-19.....	127
5.4	Дискуссия .....	132

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО СУРФАКТАНТА ПРИ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2.....	133
6.1. Обоснование .....	133
6.2 Общая характеристика обследованных пациентов .....	133
6.3 Оценка эффективности ингаляционной терапии сурфактантом у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.....	134
6.3.1 Оценка эффективности ингаляционной терапии сурфактантом у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 в зависимости от пола.....	142
6.3.2 Оценка эффективности ингаляционной терапии сурфактантом у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 в зависимости от возраста ...	143
6.3.3 Оценка эффективности ингаляционной терапии сурфактантом у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 в зависимости от статуса курения .....	144
6.4 Прогностические факторы риска неблагоприятного исхода .....	145
6.5 Дискуссия .....	155
ГЛАВА 7. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕТАКИМАБА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19.....	156
7.1 Обоснование .....	156
7.2 Общая характеристика обследованных пациентов .....	157
7.3 Оценка эффективности и безопасности применения нетакимаба у госпитализированных пациентов с COVID-19.....	157
7.4 Дискуссия .....	161
ГЛАВА 8. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ВНЕ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ.....	162
8.1 Обоснование .....	162
8.2 Общая характеристика обследованных пациентов .....	163

8.3 Оценка эффективности и безопасности применения неинвазивной респираторной поддержки у пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью вне отделения реанимации.....	165
8.4 Оценка эффективности и безопасности применения неинвазивной респираторной поддержки у пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью вне отделения реанимации на фоне применения ингибитора интерлейкина-6.....	170
8.5 Дискуссия .....	171
ГЛАВА 9. АЛГОРИТМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫМ SARS-COV-2 ВНЕ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ .....	173
9.1 Алгоритм медикаментозной терапии.....	173
9.2 Эффективность алгоритма медикаментозной терапии и респираторной поддержки пациентов с COVID-19. Клинические примеры.....	175
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	186
ВЫВОДЫ .....	204
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	207
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	210
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	212

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Новая коронавирусная инфекция, получившая наименование COVID-19, характеризуется тяжелым течением и высоким уровнем летальности [88, 302]. Наиболее частым осложнением COVID-19 является вирусная пневмония, приводящая к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и острой дыхательной недостаточности (ОДН), при которых в большинстве случаев требуется назначение кислородотерапии и респираторной поддержки [28, 85, 400]. ОДН является ведущей причиной смерти пациентов с тяжелыми формами COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). По данным исследования Q. Ruan et al., ОДН как основная причина смерти указана у 88 % пациентов с COVID-19 [88]. В другом исследовании показано, что гипоксемия является основным предиктором неблагоприятного прогноза у госпитализированных пациентов с COVID-19. Так, при показателе насыщения артериальной крови кислородом ( $SpO_2$ ) < 90% госпитальная летальность составила 68,6%, в то время как при  $SpO_2 > 90\%$  – всего 1,1% [54].

По данным опубликованных исследований, проведенных в Великобритании и США, при COVID-19 летальность пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) очень велика и составляет 65–88 % [28, 212]. Безусловно, раннее начало кислородотерапии и респираторной поддержки у пациентов с COVID-19 должно осуществляться на дореанимационном этапе, при этом снижается необходимость перевода больных в ОРИТ, интубации трахеи и проведения ИВЛ, и, следовательно, улучшается прогноз пациентов [134].

Степень тяжести течения этого заболевания различна: до 80–85% пациентов имеют легкое или бессимптомное течение, в то время как у остальных формы заболевания варьируют от средней до крайне тяжелой [17, 79]. Механизмы, лежащие в основе этих клинических различий, до конца не ясны, и в медицинских

сообществах обсуждаются возможные причины развития тяжелого течения COVID-19.

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

### **Степень разработанности темы исследования**

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

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

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

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

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

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

### **Цель и задачи исследования**

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

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

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

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

3. Оценить клиническую эффективность и безопасность назначения дополнительной терапии циклоспорином А у госпитализированных пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией при прогрессировании поражения легких, несмотря на применение комбинации ингибиторов интерлейкина-6 и системных глюкокортикостероидов.

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

5. Оценить клиническую эффективность и безопасность назначения дополнительной терапии сурфактантом-BL через небулайзер с вибрирующей

пористой мембраной (mesh-небулайзер) на фоне неинвазивной вентиляции легких у пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией и острой дыхательной недостаточностью.

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

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

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

### **Научная новизна**

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

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

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

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

Впервые изучена эффективность и безопасность применения респираторной поддержки портативными аппаратами для домашней неинвазивной вентиляции

легких у пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной острой дыхательной недостаточностью на дореанимационном этапе.

Разработан новый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, выбора медикаментозной терапии и респираторной поддержки при лечении пациентов с тяжелой SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией на дореанимационном этапе. На большом клиническом материале проведен анализ эффективности и безопасности предлагаемых методов диагностики и лечения, определены прогностические критерии развития тяжелого течения болезни и обоснован индивидуализированный подход к своевременной пошаговой эскалации терапии.

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

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

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

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

Разработан алгоритм и даны персонализированные рекомендации по предпочтительному выбору дополнительных препаратов для лечения пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией, на фоне прогрессирования

заболевания и неэффективности терапии ИЛ-6 и ГКС, в зависимости от катамнеза пациента, клинико-лабораторных данных, показателей функционального состояния легких, а также характера течения заболевания. Прогностические критерии и разработанный алгоритм позволят снизить летальность пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией.

### **Методология и методы исследования**

В работе использованы эмпирические и теоретические методы исследования. Решения задач базируются на клинических данных, данных комплексной инструментальной оценки патофизиологии процесса поражения легких, известных теоретических и подтвержденных экспериментальными и клиническими исследованиями положениях о SARS-COV-2-ассоциированном повреждении легких и современных методах статистического анализа. Методологической и теоретической основой диссертационного исследования явились исследования отечественных и зарубежных ученых, специализирующихся в области физиологии и патофизиологии дыхания, респираторной поддержки, SARS-COV-2-ассоциированного повреждения легких. В диссертационном исследовании последовательно и взаимосвязано применялись такие методы научного познания как наблюдение, описание, дедукция, синтез, анализ, моделирование, прогнозирование, обобщение. Использованы клинические, инструментальные, лабораторные, статистические методы исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

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

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

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

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

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

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

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

## Степень достоверности и апробация результатов

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

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

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры пульмонологии ИКМ им.Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол №10/2025 от 17.10.2025 г.)

### **Внедрение результатов исследования в практику**

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

### **Личный вклад автора**

Диссертация является результатом обобщения работ автора с 2020 до 2023 гг., выполненных в УКБ №4 Сеченовского университета. Автором лично проведены научное обоснование, разработка протокола исследования, освоение и внедрение методик исследования, а также разработка оригинальной системы выбора терапии COVID-19 на основе клинических, лабораторных и инструментальных данных. Автор принимал непосредственное участие в лечении всех пациентов, включенных в исследование. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии в проведении всех этапов исследования: от постановки и клинической реализации задач до статистической обработки полученных данных, их анализа, формулировки выводов, публикации результатов в научных изданиях и в виде докладов, а также внедрении разработанных методов терапии COVID-19 в клиническую практику.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 19 работ, в том числе 2 научные статьи в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций

на соискание ученой степени доктора наук; 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 7 иных публикаций по результатам исследования.

### **Структура и объем диссертации**

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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Медикаментозная терапия и респираторная поддержка у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на дореанимационном этапе.

### 1.1 Эпидемиология COVID-19

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19, CoronaVirus Disease-2019), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) характеризуется течением различной степени тяжести и высокой смертностью (до 4,9% по данным Johns Hopkins Coronavirus Resource Center на октябрь 2023 года, <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>) [88, 302].

По состоянию на сентябрь 2023 г. в России зарегистрированы 22 995 765 подтвержденных случаев заболевания COVID-19 и 399 999 случаев смерти от этого заболевания (в мире зарегистрированы 770 563 467 случаев заболевания COVID-19 и 6 957 216 случаев смерти) (по данным сайтов стопкоронавирус.рф., <https://covid19.who.int> на 13.09.23).

Существуют несколько видов коронавирусов, часть из которых могут заражать людей, однако болезнь чаще всего протекает в виде поражения верхних дыхательных путей и редко поражает нижние дыхательные пути [98]. Напротив, степень тяжести заболевания при инфекции SARS-CoV-2 различается: примерно в 80-85% случаях пациенты имеют легкое или бессимптомное течение, в то время как у остальных заболевание протекает в среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой формах [79]. Наиболее частым осложнением COVID-19 является вирусная пневмония, которая может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и острой дыхательной недостаточности (ОДН) [17, 85, 400]. По данным исследования Q.Ruan et al. ОДН является ведущей причиной смерти пациентов с тяжелыми формами COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (до 88% пациентов) [88]. Метаанализ 212 опубликованных исследований с участием 281 461 человека из 11

стран/регионов показал, что тяжелое течение заболевания отмечено примерно у 23% пациентов, при этом уровень смертности среди пациентов, инфицированных COVID-19, составил около 6% [172].

Согласно имеющимся данным, к факторам риска тяжелого течения COVID-19 и осложнений у взрослых относят пожилой возраст, мужской пол, этническая принадлежность, наличие сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение, онкологические заболевания, иммунодефициты и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [80]. Помимо этих факторов, к основным факторам риска тяжести и смертности от COVID-19 также относятся лабораторные показатели, уровни провоспалительных цитокинов [116, 126, 329].

## **1.2 Патофизиологические механизмы развития инфекции SARS-CoV-2**

SARS-CoV-2 передается воздушно-капельным путем и поражает дыхательную систему. SARS-CoV-2 преимущественно поражает альвеолярные эпителиальные клетки, что приводит к респираторным симптомам [395].

Поверхностный спайковый S-гликопротеин вируса SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) [375]. После связывания с ACE2 на клетке-мишени спайк-белок расщепляется трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2, что приводит к слиянию липидных слоев вируса и хозяина, высвобождая вирусный рибонуклеопротеиновый комплекс в клетку [342]. После проникновения в клетку вирусная частица не имеет оболочки и ее геном попадает в цитоплазму клетки. Коронавирусы являются РНК-содержащими вирусами, что позволяет им напрямую производить свои белки и новые геномы в цитоплазме путем прикрепления к рибосоме хозяина [57].

В связи с использованием ACE2 рецептором вирусом SARS-CoV-2 происходит подавление этих рецепторов и увеличение концентрации ангиотензина-2 (АТ-2). Повышение концентрации АТ2 увеличивает проницаемость легочных сосудов и может вызвать повреждение легких [46]. Примерно 83%

рецепторов ACE2 экспрессируются на поверхности альвеолярных эпителиальных клеток типа II, что делает их первичными резервуарами вирусной инвазии. Кроме того, полиорганная дисфункция, наблюдаемая у этих пациентов, может быть связана с широким распространением рецепторов ACE2 во внелегочных тканях, включая сердце, почки, эндотелий и кишечник [46].

Репликация вируса в альвеолярных клетках опосредует их повреждение и вызывает воспалительный процесс. Было показано, что в альвеолах SARS-CoV-2 в первую очередь инфицирует альвеолярные клетки типа 2 (AT2) как *in vivo*, так и *in vitro* [42, 345]. Проникновение вируса в клетку запускает воспалительную реакцию путем привлечения Т-хелперов, которые продуцируют интерферон (ИФН)-гамма (ИФН- $\gamma$ ), интерлейкин (ИЛ)-2 и ИЛ-12 [290]. Чрезмерная активация Т-клеток приводит к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов, высвобождаемых Т-клетками CD4, и большему количеству цитотоксических гранул в CD8 Т-клетках [105]. Поврежденные альвеолярные клетки также выделяют интерфероны, цитокины и другие внутриклеточные компоненты. Последующее вовлечение других воспалительных клеток приводит к развитию «цитокинового шторма», который может спровоцировать повреждение органов и полиорганную недостаточность, наблюдаемую при тяжелом заболевании [290]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдаются высокие сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая интерферон (ИФН)- $\gamma$ , фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , индуцированный белок-10, гранулоцит-колониестимулирующий фактор, интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10 и ИЛ-17, которые также тесно коррелировали с исходом заболевания [64, 76]. Альвеолярные макрофаги обнаруживают повреждение клеток и реагируют на цитокины, высвобождаемые поврежденными альвеолярными клетками [211].

По данным гистологических исследований легких пациентов с COVID-19 были обнаружены инфильтраты иммунных клеток, которые в основном состоят из макрофагов, в просвете альвеол и лимфоцитов в интерстиции [311].

Связывание SARS-CoV-2 с Toll-подобным рецептором (TLR) индуцирует высвобождение про-ИЛ-1 $\beta$ , который опосредует воспаление легких вплоть до

фиброза [220]. Увеличенные уровни ИЛ-1 $\beta$ , продуцируемого моноцитами или макрофагами, и ИЛ-6, продуцируемого эпителиальными клетки, являются характерными для SARS-CoV-2 инфекции по сравнению с другими типами вирусной и бактериальной пневмонии [27]. ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  представляют собой провоспалительные цитокины, которые вызывают увеличение проницаемости сосудов, увеличение экспрессии молекул адгезии и индуцируют рекрутирование большего количества иммунных клеток, включая нейтрофилы и моноциты. Они связываются с белками адгезии на поверхности тканей и попадают в место повреждения [188]. В результате прямого вирусного повреждения и периваскулярного воспаления развивается эндотелиит, что приводит к образованию микротромбов [312]. Увеличение проницаемости сосудов вызывает накопление жидкости в интерстициальном пространстве и альвеолах, что сопровождается гипоксемией, микроангиопатией, микротромбозами и характеризуется нарастающей дыхательной недостаточностью [105]. В связи с повреждением альвеолярных клеток происходит снижение выработки сурфактанта, что сопровождается коллапсом альвеол и развитием ОРДС, который считается основной причиной смертности от COVID-19 [60].

Хотя респираторная система является основной мишенью для SARS-CoV-2, другие системы органов, такие как желудочно-кишечный тракт, гепатобилиарная, сердечно-сосудистая, почечная и центральная нервная системы, также могут быть затронуты. Органная дисфункция, вызванная SARS-CoV-2, вероятно, обусловлена сочетанием механизмов, таких как прямая вирусная токсичность, ишемическое повреждение, вызванное васкулитом, тромбоз, иммунная дисрегуляция и нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [376]. SARS-CoV-2 оказывает существенное влияние также на гематологическую и гемостатическую системы. Механизм развития лейкопении, одного из наиболее частых лабораторных отклонений, встречающихся при COVID-19, неизвестен. Было выдвинуто несколько гипотез, которые включают опосредованное ACE 2 разрушение лимфоцитов путем прямой инвазии вируса, апоптоз лимфоцитов из-за провоспалительных цитокинов и возможную инвазию вируса в лимфатические

органы [254]. Хотя хорошо известно, что COVID-19 связан с состоянием гиперкоагуляции, точные механизмы, которые приводят к активации системы свертывания крови, неизвестны и, вероятно, связаны с воспалительной реакцией, индуцированной цитокинами. Гиперкоагуляция может быть вызвана прямым вирусным или цитокиновым повреждением сосудистого эндотелия, приводящим к активации тромбоцитов, моноцитов и макрофагов с увеличением экспрессии фактора фон Виллебранда и фактора VIII, что приводит к образованию тромбина и образованию фибринового сгустка [369].

### **1.3 Клиническая картина SARS-CoV-2 инфекции**

Средний инкубационный период SARS-CoV-2 инфекции оценивается в 5,1 дня, и у большинства пациентов симптомы развиваются в течение 11,5 дней после заражения [371]. Клинический спектр COVID-19 варьируется от бессимптомных или малосимптомных форм до клинического заболевания, характеризующегося острой дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких, септическим шоком и полиорганной недостаточностью. Бессимптомное течение возникает у 17,9%-33,3% пациентов [173].

У большинства пациентов с симптомами наблюдаются лихорадка, кашель и одышка. Менее распространенные симптомы включают боль в горле, anosмию, дисгевзию, анорексию, тошноту, недомогание, миалгии и диарею [97].

В большом метаанализе, оценивающем клинико-патологические характеристики 8697 пациентов с COVID-19 в Китае, сообщалось о лабораторных отклонениях, включая лимфопению (47,6%), повышенный уровень С-реактивного белка (65,9%), повышенный уровень сердечных ферментов (49,4%) и нарушения функции печени (26,4%). Другие лабораторные отклонения включали лейкопению (23,5%), повышенный уровень D-димера (20,4%), повышенную скорость оседания эритроцитов (20,4%), лейкоцитоз (9,9%), повышенный уровень прокальцитонина (16,7%) и нарушение функции почек (10,9%) [90].

Из внелегочных проявлений COVID-19 выделяют частое развитие острого повреждения почек. Данное осложнение также было ассоциировано с повышенным риском летального исхода [262]. По данным крупного когортного исследования из 5449 пациентов, госпитализированных с COVID-19, у 1993 пациентов развилось острое повреждение почек (36,6%), из которых 14,3% пациентов потребовалась заместительная почечная терапия [282]. Также повреждение миокарда, проявляющееся в виде ишемии/инфаркта миокарда и миокардита, является частыми сердечными проявлениями у пациентов с COVID-19 [71].

#### **1.4 Эффективность и безопасность медикаментозной терапии**

По данным Национальных институтов здравоохранения (NIH), два основных процесса, управляющих патогенезом COVID-19, включают репликацию вируса на ранней стадии заболевания и нарушение регуляции иммунной/воспалительной реакции на SARS-CoV-2, что приводит к системному повреждению тканей на более поздней стадии заболевания [107]. Поэтому в рекомендациях рекомендуется применять противовирусные препараты для остановки репликации вируса на ранней стадии заболевания, иммуномодуляторы на более поздней стадии.

##### **1.4.1 Эффективность и безопасность глюкокортикостероидов**

У пациентов с тяжелой формой COVID-19 может развиваться гипервоспалительная реакция, которая может привести к тяжелому повреждению легких, полиорганной дисфункции и смерти [294]. Кортикостероиды – мощные противовоспалительные свойства, которые могут предотвратить расширенный цитокиновый ответ и способствуя разрешению воспаления. В начале пандемии использование кортикостероидов для лечения COVID-19 широко обсуждалось из-за сообщений об отсутствии клинической пользы и возможном вреде, таком как замедленное выведение вируса, аваскулярный некроз и диабет, наблюдавшиеся при использовании во время предыдущих вспышек SARS-CoV и MERS-CoV [100,

355]. Однако с тех пор появились данные, поддержать использование кортикостероидов при инфекции COVID-19 у некоторых пациентов.

В 2020 году в Великобритании было проведено контролируемое открытое исследование с участием около 6425 госпитализированных пациентов, которое длилось 28 дней. Результаты исследования RECOVERY показали, что регулярное введение дексаметазона в течение 10 дней привели к снижению 28-дневной смертности среди пациентов, получавших либо инвазивную искусственную вентиляцию легких, либо только кислород. Однако результаты исследования RECOVERY не рекомендуют дексаметазон госпитализированным пациентам с COVID-19, которым не требуется респираторная поддержка [122]. Другое клиническое исследование показало, что внутривенное введение дексаметазона способно увеличить количество дней без вентиляции у пациентов с COVID-19 с умеренным или тяжелым ОРДС по сравнению со стандартным лечением [147]. Исследование команды Group et al. также подтвердило снижение смертности у тяжелых пациентов с COVID-19, нуждающихся в кислородной поддержке или ИВЛ, по сравнению с пациентами, получавшими обычное лечение [123]. При этом в данной работе указано, что не было разницы между показателями смертности в основной и контрольной группах пациентов, не находящихся на респираторной поддержке [123].

Проведенные после RECOVERY рандомизированные исследования, в том числе тройные слепые не смогли продемонстрировать положительные эффекты от лечения высокими дозами дексаметазона (12 мг/сутки) в отношении смертности, перевода на инвазивную вентиляцию легких [149, 204], количества дней без систем жизнеобеспечения [143, 208]. По данным исследования Granholm et al. лечение 12 мг или 6 мг дексаметазона в течение 10 дней у пациентов с COVID-19 с тяжелой гипоксемией не показало улучшения смертности или качества жизни, связанного со здоровьем [250]. При этом 90-дневное наблюдение выявило преимущества высокой дозы (12 мг/день) по сравнению с низкой дозой (6 мг/день) [121]. Кроме того, открытое рандомизированное клиническое исследование показало, что высокие дозы дексаметазона по сравнению с низкими дозами улучшают

клинические симптомы в течение 11 дней у госпитализированных пациентов с COVID-19, которым показана кислородная терапия [149].

Исследование по применению метилпреднизолона в дозировке 250 мг/сутки на протяжении трех дней у пациентов с тяжелым течением COVID-19 показало положительный эффект в виде снижения уровня смертности [234].

Рабочая группа WHO REACT провела метаанализ 7 рандомизированных клинических исследований для оценки связи между приемом кортикостероидов и 28-дневной смертностью от всех причин у пациентов в критическом состоянии (91% на искусственной вентиляции легких) с COVID-19 (678 получали кортикостероиды и 1025 получали обычный уход или плацебо) [51]. Использование кортикостероидов было связано с более низким уровнем 28-дневной смертности, при этом снижение смертности от всех причин было связано с терапией дексаметазоном, но не с терапией гидрокортизоном или метилпреднизолоном. В этом анализе не удалось оценить оптимальную дозу и продолжительность применения кортикостероидов, но не было доказательств того, что более высокая доза связана с большей пользой.

Исследование, проведенное в Испании и Аргентине, показало, что ингаляционный будесонид безопасен и может снизить частоту развития тяжелого течения у стационарных пациентов с COVID-19 [37]. Еще одно аналогичное исследование показало, что ингаляционный будесонид может повысить скорость выздоровления и снизить уровень госпитализации или смертности у пациентов с COVID-19 [225]. Кроме того, рандомизированное контролируемое исследование фазы 2 показало, что введение ингаляционного будесонида на ранних стадиях COVID-19 может снизить вероятность ухудшения, что может быть связано с его воспалительным модулирующим эффектом за счет улучшения ответа Т-клеток [138, 226].

Пациентов, принимающих кортикостероиды, следует тщательно наблюдать на предмет побочных эффектов, таких как гипергликемия, аваскулярный некроз, психические расстройства, гипертензия, нарушение заживления ран, надпочечниковая недостаточность и вторичные инфекции. Дексаметазон и другие

кортикостероиды являются субстратами СYP3A4 и могут снижать концентрацию в плазме и эффективность других субстратов СYP3A4. Лекарственные средства, ингибирующие СYP3A4, могут повышать концентрации кортикостероидов в плазме [108].

## **1.4.2 Эффективность и безопасность антицитокиновой терапии**

### **1.4.2.1 Ингибиторы янус-киназ**

Сигнальный путь янус-киназ и активатора транскрипции (JAK/STAT) регулирует ряд воспалительных цитокинов и факторов роста путем передачи сигналов от рецепторов клеточной мембраны к ядру, что приводит к кроветворению и развитию иммунной системы и молочной железы [348]. Янус-киназы (JAK) представляют собой тирозинкиназы, которые связываются с цитоплазматическими доменами рецепторов цитокинов типа I и типа II. Когда лиганды связываются со своими рецепторами, активируется внутриклеточная часть JAK, которая рекрутирует и фосфорилирует STAT. Активированные STAT перемещаются в ядро и связываются с промоторами родственных генов, индуцируя экспрессию специфических генов [228, 348]. Эти цитокины очень важны для активации иммунных реакций, но также могут быть источником чрезмерного или неконтролируемого воспаления и повреждения тканей у пациентов с COVID-19 [367].

Ингибиторы JAK могут конкурентно связываться с аденозинтрифосфат-связывающим участком JAK и препятствовать фосфорилированию белков STAT, тем самым ингибируя экспрессию провоспалительных генов и факторов роста [241, 246]. В настоящее время ингибиторы JAK используются при широком спектре иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит [373], миелофиброз и истинная полицитемия [332].

Барицитиниб является ингибитором JAK1 и JAK2, блокирует стимуляцию рецепторов цитокинов и факторов роста [64]. Используется для лечения

ревматоидного артрита [174]. По данным клинических исследований применение барицитиниба приводило к улучшению оксигенации и снижению уровня системных воспалительных цитокинов [30, 63]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показывает, что лечение ингибиторами JAK (включая барицитиниб) у госпитализированных пациентов с COVID-19 может значительно снизить риск смерти от COVID-19 на 43%, поскольку оно приводит к значительному снижению риска перевода на искусственную вентиляцию легких или экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) (на 36%) [238]. Исследование Ely et al. показало, что барицитиниб в сочетании со стандартным лечением, включающим кортикостероиды, снижает смертность через 6, 28 и 60 дней у пациентов на ИВЛ или ЭКМО [160]. Кроме того, еще два клинических исследования показали, что барицитиниб снижает смертность у пациентов при умеренной или тяжелой форме COVID-19 [62, 237]. Другой метаанализ рандомизированных контролируемых исследований оценил безопасность и эффективность барицитиниба у госпитализированных пациентов с COVID-19 и показал, что барицитиниб улучшает клинические результаты у госпитализированных пациентов с COVID-19 [83].

В мае 2022 года барицитиниб был одобрен FDA США для лечения госпитализированных взрослых с COVID-19, требующих дополнительной кислородотерапии, искусственной вентиляции легких или ЭКМО.

Тофацитиниб – ингибитор JAK1 и JAK3, одобрен для лечения аутоиммунных заболеваний и ревматоидного артрита (РА) [337, 388]. В двойном слепом интервенционном исследовании фазы 3 (NCT04469114), в котором приняли участие 289 пациентов, оценивалась безопасность и эффективность тофацитиниба у госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 [387]. Совокупная частота летальных исходов или дыхательной недостаточности в течение 28-го дня составила 18,1% в группе тофацитиниба и 29,0% в группе плацебо. В частности, 28-дневная смертность от всех причин была значительно ниже в группе тофацитиниба, чем в группе плацебо (2,8% против 5,5% соответственно).

В другом исследовании на 62 пациентах с тяжелой формой COVID-19 было показано, что в группе тофацитиниба наблюдалась более низкая смертность и частота поступлений в отделение интенсивной терапии, чем в контрольной группе (16,6% против 40,0% и 15,6% против 50,0%) [389].

Также были проведены исследования по эффективности и безопасности руксолитиниба. Руксолитиниб является ингибитором JAK1 и JAK2. По данным клиническим исследований значимого снижения смертности или риска перевода на искусственную вентиляцию легких при лечении Руксолитинибом не наблюдалось [333, 334].

#### **1.4.2.2 Ингибиторы ИЛ-6**

Тоцилизумаб был одобрен для лечения ревматоидного артрита и синдрома высвобождения цитокинов [285]. Это гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело, которое связывается с рецептором ИЛ-6 человека и блокирует путь его сигнальной трансдукции [115, 132]. После ряда успешных клинических случаев лечения пневмонии, вызванной COVID-19 [73, 103, 384] были проведены клинические исследования на группах пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции, которые также подтвердили эффективность терапии [157, 380]. По данным рандомизированного двойного слепого исследования COVASTA по оценке эффективности терапии тоцилизумабом у госпитализированных пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, в которое были включены 450 участников из разных стран, не было выявлено снижение 60-дневной смертности [382]. Некоторые метаанализы показали, что лечение тоцилизумабом не оказало существенного положительного влияния на смертность, но эти исследования включали нерандомизированные исследования [166, 313].

Данные двух крупных рандомизированных контролируемых исследований, REMAP-CAP и RECOVERY, продемонстрировали снижение смертности, связанное с использованием тоцилизумаба при назначении в комбинации с

кортикостероидами [231, 381]. В исследовании REMAP-CAP оценивались пациенты в критическом состоянии, в течение 24 часов получавшие респираторную или сердечно-сосудистую поддержку в отделении интенсивной терапии, 353 пациента получили терапию тоцилизумабом и 402 пациента получили стандартную терапию. Использование тоцилизумаба снизило внутрибольничную смертность и увеличило число дней без респираторной поддержки. Предполагаемый эффект лечения у пациентов, получавших тоцилизумаб и кортикостероиды, был выше, чем при любом вмешательстве отдельно [231].

В исследовании RECOVERY госпитализированные пациенты с COVID-19 рандомизировались для нескольких возможных вариантов лечения. Подгруппа участников с сатурацией кислорода  $<92\%$  на воздухе или нуждающихся в дополнительном кислороде и уровнем С-реактивного белка (СРБ)  $\geq 75$  мг/л была рандомизирована для терапии тоцилизумабом ( $n = 2022$ ) или стандартной помощи ( $n = 2094$ ). Исходно 14% получали инвазивную искусственную вентиляцию легких, 41% — неинвазивную респираторную поддержку, а 45% не требовали никакой поддержки, кроме кислорода. Большинство (82%) пациентов одновременно получали кортикостероиды. Результаты показали, что тоцилизумаб снижает смертность от всех причин в течение 28-го дней. В анализе подгрупп улучшение смертности наблюдалось только у пациентов, которые также получали кортикостероиды. Никаких различий не наблюдалось между различными вариантами респираторной поддержки на исходном уровне [381].

Введение тоцилизумаба может увеличить риск иммуносупрессии и развитие инфекционных осложнений. Поэтому его следует избегать у пациентов со значительной иммуносупрессией, АЛТ  $>5$  раз выше верхней границы нормы, абсолютным количеством нейтрофилов  $<500$  клеток/мкл, количеством тромбоцитов  $<50\ 000$  клеток/мкл, высоким риском перфорации желудочно-кишечного тракта или других неконтролируемых серьезных инфекций [275].

Сарилумаб также является моноклональным антителом, блокирующим рецепторы ИЛ-6, и одобрен для лечения взрослых с ревматоидным артритом средней и тяжелой степени тяжести. Однако в нескольких рандомизированных

плацебо-контролируемых исследования пациентов с тяжелой или критической формой COVID-19, получавших стандартное лечение, не наблюдалось преимуществ внутривенного введения сарилумаба по сравнению с плацебо [339, 340, 341]. Группы лечения имели одинаковую частоту серьезных инфекций и нежелательных явлений, приводящих к смерти. По данным мета-анализа эффективности сарилумаба у пациентов с COVID-19 также не выявлено улучшения клинических результатов, в отличие от лечения тоцилизумабом [82].

При этом опубликованы исследования, доказывающие эффективность сарилумаба наравне с тоцилизумабом, например, исследование REMAP-CAP, в котором описана одинаковая эффективность данных двух средств в улучшении выживаемости и сокращении продолжительности поддерживающей терапии, в том числе ИВЛ, у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии [119]. Также эффективность сарилумаба в отношении уменьшения летальности была доказана в мета-анализе исследований пациентов, госпитализированных с COVID-19, и получавших терапию кортикостероидами [156].

Левелимаб является антагонистом рецепторов ИЛ-6 и используется преимущественно в лечении ревматоидного артрита. Было проведено одно рандомизированное контролируемое исследование терапии левелимабом пациентов с тяжелым течением COVID-19, находящихся или не находящихся на кислородотерапии, но не на ИВЛ. По результатам исследования отмечалось увеличение частоты устойчивого клинического улучшения в основной группе и снижение частоты перевода в отделение интенсивной терапии [368].

Олокизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, относящееся к изотипу иммуноглобулина G4/каппа, селективно связывающееся с человеческим ИЛ-6 и эффективно его нейтрализующее [129]. В настоящее время препарат находится на поздней стадии исследований по борьбе с ревматоидным артритом, болезнью Крона, нейродегенеративными расстройствами и проходит испытания на предмет показаний к COVID-19. Период полувыведения олокизумаба составляет более 30 дней.

Применение олокизумаба при новой коронавирусной инфекции COVID-19 продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели. В анализе данных 610 пациентов с COVID-19 в возрасте  $55 \pm 12$  лет, получавших в качестве упреждающей противовоспалительной терапии олокизумаб 160 мг/мл – 0,4 мл подкожно, однократно и группы сравнения – 511 больных в возрасте  $55 \pm 11$  лет, получавших стандартную терапию, без применения ингибиторов ИЛ-6, отмечено улучшение общего состояния уже в первые сутки наблюдения, снижения температуры тела до нормальных значений, динамика С-реактивного белка показала значимое влияние ингибитора ИЛ-6 на системную воспалительную реакцию [13]. В другом исследовании у 13 пациентов, получивших однократную подкожную инъекцию в дозе 64 мг, в сравнении с пациентами контрольной группой с положительным результатом на COVID-19 ( $n = 20$ ), получавшими лечение без олокизумаба показан эффект аналогичный тоцилизумабу в виде снижения активации лейкоцитов, но не в отношении активации тромбоцитов. Однако, в отличие от тоцилизумаба, влияние олокизумаба на активность тромбоцитов, возможно, зависит от дозы эноксапарина [265]. Нет данных, что олокизумаб вызывает негативные изменения в структуре клеток крови во время COVID-19, однако эффективность клеточных эффектов, связанных с тоцилизумабом, более значима [385].

#### **1.4.2.3 Ингибиторы ИЛ-1**

Анакинра является антагонистом рецепторов ИЛ-1 и используется в лечении ревматоидного артрита и болезни Стилла. ИЛ-1 представляет собой провоспалительный цитокин, который участвует в патогенезе различных воспалительных состояний и индуцирует выработку вторичных медиаторов воспаления, включая ИЛ-6 [128].

Несколько серий случаев показали, что введение анакинры в течение 8 дней после появления симптомов или менее 36 часов после развития острой

дыхательной недостаточности предотвращало искусственную вентиляцию легких и уменьшало время до выписки [335, 363].

В проспективных когортных исследованиях, проведенных Huet et al. и Balkhair et al., оценивалась роль анакинры у пациентов с тяжелым течением COVID-19, не госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Результаты обоих исследований показали, что потребность в искусственной вентиляции легких и смертность были значительно снижены в группе анакинры по сравнению с контрольной группой [43, 44].

Количество опубликованных рандомизированных исследований, связанных с применением анакинры пациентам с COVID-19, ограничено. Рандомизированное контролируемое клиническое исследование, проведенное группой CORIMUNO-19, оценило роль анакинры у пациентов с легкой и умеренной формой COVID-19. Хотя уровень смертности пациентов в группе анакинры был ниже на 14-й день, по результатам post-hoc анализа у пациентов с СРБ > 150 мг/л или у пациентов, уже принимающих кортикостероиды, не наблюдалось значимых различий. Нежелательные явления были значительно выше в группе, получавших анакинру [145].

По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) SAVE-MORE анакинра может быть полезна у пациентов, находящихся на кислородотерапии и имеющих риск прогрессирования дыхательной недостаточности [140]. Риск прогрессирования в данном исследовании оценивали по уровню повышенной концентрации растворимого активатора плазминогена урокиназного типа. Предложены также другие маркеры прогрессирования дыхательной недостаточности: D-димер, СРБ, ферритин, ИЛ-6 [120].

При этом ее эффективность у пациентов, уже страдающих дыхательной недостаточностью, показала противоречивые результаты [45, 203]. Также было показано, что четыре пункта важны для достижения оптимального терапевтического эффекта анакинры у пациентов с COVID-19 и «цитокиновым штормом»: продолжительность лечения >10 дней, дозы >100 мг, внутривенный путь введения и раннее начало терапии. Следовательно, анакинра может быть

более полезной на ранних стадиях заболевания, когда еще не наблюдаются более высокие уровни цитокинов, что может предотвратить прогрессирование, госпитализацию в отделение интенсивной терапии или искусственную вентиляцию легких [110].

Канакинумаб – антагонист ИЛ-1-бета был исследован в некоторых работах в лечении COVID-19. Caricchio et al. доказали, что использование канакинумаба у госпитализированных пациентов с гипоксией, которые не находились на ИВЛ, с высокими показателями СРБ и ферритина не приводило к увеличению выживаемости и снижению риска перевода на ИВЛ [146]. При этом в исследовании Falasca et al. у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени, находящихся не в отделении реанимации терапия канакинумабом приводила к значимому снижению выраженности воспаления и увеличению индекса оксигенации, при этом в основной группе не наблюдались серьезные побочные эффекты [167].

В рандомизированном клиническом исследовании терапии канакинумабом у госпитализированных пациентов с COVID-19, лечение данным препаратом в дополнение к стандартной терапии не приводило к статистически значимому улучшению таких показателей, как выживаемость, время без ИВЛ, дни без перевода в отделение реанимации, продолжительность госпитализации [70].

#### **1.4.2.4 Антагонисты ИЛ-17**

Существует небольшое количество исследований применения антагониста ИЛ-17, нетакимаба, в лечении пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19.

Нетакимаб рекомендован для лечения псориаза средней и тяжелой степени, анкилозирующего спондилита и псориатического артрита [17,163, 164, 249]. ИЛ-17, продуцируемый Th17 и другими клональными ROR $\gamma$ t-положительными лимфоидными клетками 3-го типа, запускает выработку провоспалительных цитокинов, включая индуцирующий гранулопозэ гранулоцит колониестимулирующий фактор, системные воспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО, ИЛ8, а также матриксные металлопротеиназы (ММП) [399]. ИЛ-6, в

свою очередь, способствует дифференцировке клеток Th17, что приводит к возникновению петли положительной обратной связи [229]. Имеются существенные доказательства того, что заражение коронавирусами, в том числе MERS-CoV и SARS-CoV-2, направляет иммунный ответ по пути Th17 [261].

Потенциальная эффективность нетакимаба для лечения COVID-19 изучалась в ретроспективном исследовании: в сравнении с пациентами, которые не получали антицитокиновую терапию или лечились тоцилизумабом, и в сравнении со стандартной терапией, включающая гидроксихлорохин, азитромицин, низкомолекулярные гепарины и кортикостероиды [389]. Исследование показало, что нетакимаб безопасен. В исследование были включены пациенты с COVID-19 с уровнем СРБ > 60 мг/л, и авторы наблюдали снижение уровня СРБ, фибриногена, креатинина и температуры тела, а также увеличение количества лимфоцитов и тромбоцитов, активности аланинтрансферазы во всех группах пациентов на 7–10 дней после начала терапии. Снижение уровня СРБ было больше в группах нетакимаба и тоцилизумаба, чем в контрольной группе, и не было никакой разницы между группами нетакимаба и тоцилизумаба. Пациенты, получавшие нетакимаб, имели лучшую выживаемость среди всех трех групп [389]. В сравнительном анализе эффективности терапии тоцилизумабом, нетакибом, барицитинибом у пациентов с инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени было показано, что комбинация тоцилизумаба или нетакимаба со стандартной терапией превосходила эффективность отдельно стандартной терапией или барицитинибом [386]. В группе пациентов, получавших тоцилизумаб или нетакимаб, отмечалось более выраженное снижение СРБ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) баллов по шкале NEWS2, а также летальности [15].

### 1.4.3 Другие исследуемые препараты

#### 1.4.3.1 Противовирусные средства

Ремдесевир является нуклеотидным пролекарством, и его активный метаболит может ингибировать активность РНК-полимеразы, которая является ключевым ферментом репликации многих вирусов, включая коронавирусы. Ремдесевир показал противовирусное действие на SARS-CoV-2 [316] и FDA одобрило его для лечения COVID-19. Однако клинический противовирусный эффект ремдесивира против SARS-CoV-2 остается спорным.

В одном исследовании сообщалось о клиническом исследовании негоспитализированных пациентов с COVID-19. Среди включенных пациентов безопасность была приемлемой после 3 дней лечения ремдесивиром, а риск госпитализации или смерти снизился на 87% по сравнению с плацебо [137]. Другое клиническое исследование показало, что ремдесевир превосходит плацебо. Время выздоровления взрослых, госпитализированных с COVID-19 и инфекцией нижних дыхательных путей, сокращается после лечения ремдесивиром [317]. Данные изменения были выявлены в группе пациентов, которым требовалась кислородотерапия, однако не было выявлено никаких различий у пациентов без кислородотерапии или находящихся на высокопоточной оксигенации, неинвазивной вентиляции легких, ИВЛ или ЭКМО.

При этом другие исследования, включая многоцентровое исследование, проведенное в 10 больницах Хубэя, Китай, показали, что не было статистически значимой разницы в клиническом статусе пациентов с COVID-19, получающих ремдесевир, по сравнению со стандартной терапией [154, 318, 319].

Рекомендации по применению ремдесивира разнятся. В рекомендациях National Institutes of Health (NIH) рекомендуется использовать ремдесевир у госпитализированных пациентов, которым требуется дополнительная кислородотерапия [275]. Рекомендации IDSA (Infectious Diseases Society of America) предлагают использовать его у госпитализированных пациентов с

тяжелой формой COVID-19, ( $SpO_2 \leq 94\%$  на воздухе и пациентам, которым требуется дополнительный кислород, механическая вентиляция легких или ЭКМО) [221]. Для госпитализированных пациентов, не нуждающихся в дополнительном кислороде, использование ремдесевира не рекомендуется рекомендациями IDSA, в то время как рекомендации НИИ не дают никаких рекомендаций из-за недостаточно данных в этой популяции.

Фавипиравир – противовирусный препарат, избирательно ингибирует РНК-полимеразу вируса и оказывает противовирусное действие на различные РНК-вирусы. Клиническое исследование показало, что стандартная поддерживающая терапия плюс ранняя монотерапия пероральным фавипиравиром значительно сокращают время выздоровления пациентов с легкой и среднетяжелой формой COVID-19 по сравнению со стандартной поддерживающей терапией [162].

Лопинавир является ингибитором вирусной протеазы и в основном используется для лечения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Протеаза — один из ключевых ферментов в процессинге полипротеинов коронавируса. Ритонавир может увеличивать концентрацию лопинавира в сыворотке крови, ингибируя CYP3A-опосредованный метаболизм лопинавира [33]. Поэтому лопинавир/ритонавир продается как комбинированный препарат. Cao et al. провели клиническое исследование с участием 199 госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19. Результаты показали, что лечение лопинавиром и ритонавиром не оказало влияния на взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19 [35]. Более того, впоследствии сообщалось о еще одном клиническом исследовании с большим количеством участников в 176 больницах Великобритании. В этом исследовании 1616 пациентов были отнесены к группе лопинавира/ритонавира, а 3424 пациента — к группе обычного лечения. Аналогично, никакой эффективности не наблюдалось у госпитализированных пациентов с COVID-19 [251].

Нирмарелвир является ингибитором фермента основной протеазы SARS-CoV-2 [41]. Клиническое исследование фазы 2–3 было проведено на невакцинированных, негоспитализированных взрослых с высоким риском

развития тяжелой формы COVID-19. В этом исследовании 1120 пациентов получали терапию нирмарелвиром и ритонавиром, а 1126 пациентов получали плацебо. У пациентов с симптомами COVID-19, получавших нирмарелвир плюс ритонавир, риск развития тяжелой формы COVID-19 был на 89% ниже, чем у плацебо [288].

Молнупиравир представляет собой низкомолекулярное рибонуклеозидное пролекарство N-гидроксицитидина и обладает активностью против коронавирусов, включая SARS-CoV-2 [344]. Молнупиравир снижал риск госпитализации и смерти примерно на 50% у негоспитализированных взрослых с легкой и умеренной формой COVID-19, которые подвергались риску неблагоприятных исходов [257]. Для оценки эффективности и безопасности лечения молнупиравиром у негоспитализированных, невакцинированных взрослых с легкой и среднетяжелой формой COVID-19 было проведено клиническое исследование третьей фазы. Результаты исследования показали, что риск госпитализации или смерти непривитых взрослых с COVID-19 можно снизить за счет раннего начала лечения молнупиравиром [266].

#### **1.4.3.2 Иммуносупрессивные препараты**

Гидроксихлорохин и хлорохин, используемые для лечения малярии и ревматологических заболеваний, были предложены в качестве потенциальных средств лечения COVID-19. В одном исследовании с участием 1561 пациента с COVID-19, получавшего гидроксихлорохин, и 3155 пациентов, получавших стандартную терапию, применение гидроксихлорохина не приводило к снижению смертности [152]. Более того, гидроксихлорохин не обеспечивал значимого уменьшения тяжести симптомов у амбулаторных пациентов с ранней легкой формой COVID-19 и не мог предотвратить симптоматическое инфицирование после воздействия SARS-CoV-2 [26].

Циклоспорин А — иммунодепрессивное средство, подавляющее развитие реакций клеточного типа: на клеточном уровне он блокирует покоящиеся

лимфоциты в фазах G0 или G1 клеточного цикла и подавляет запускаемую антигеном продукцию и секрецию цитокинов (включая ИЛ-2, фактор роста Т-лимфоцитов) активированными Т-лимфоцитами, а также зависимое от Т-лимфоцитов образование антител; в дендритных клетках модулирует экспрессию поверхностных молекул, взаимодействующих с Т-клетками, и секрецию цитокинов; в макрофагах и нейтрофилах циклоспорин А снижает выработку цитокинов, которые могут играть защитную роль против патогенов [245]. Циклоспорин является уникальным иммуносупрессором, так как блокирует транскрипционный фактор (NF-κB) посредством ингибирования кальциневрина, что может мешать начальному этапу развития «цитокинового шторма» при тяжелом течении COVID-19 [111, 245]. Также циклоспорин А нарушает репликацию рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса SARS-CoV-2 и синтез белка вирусных частиц. Важно, что, в отличие от цитостатиков, циклоспорин А не подавляет гемопоэз и не влияет на функционирование фагоцитирующих клеток. Многие побочные эффекты, связанные с применением циклоспорина, дозозависимы и обратимы при уменьшении дозы [113, 356].

Основные мишени циклоспорина А у пациентов с COVID-19: противовоспалительный эффект (угнетение Т-лимфоцитов и снижение выработки провоспалительных цитокинов), противовирусный эффект (предотвращение синтеза вирусной РНК), действие против ангиотензина II. Ряд исследователей в начале пандемии предлагали циклоспорин в качестве потенциального терапевтического препарата при COVID-19 [191, 193, 295]. Данные об эффективности циклоспорина А противоречивы. Несколько клинических исследований циклоспорина у пациентов с COVID-19 сообщают о более низкой частоте летальных исходов и предполагают, что эту стратегию следует изучить дополнительно, чтобы оценить, в каком контексте соотношение польза/риск назначения циклоспорина в качестве терапии первой линии при COVID-19 является наиболее благоприятным [102, 112, 338, 365]. Существуют единичные данные об эффективном и безопасном использовании циклоспорина А при лечении рефрактерного мультисистемного воспалительного синдрома у детей с COVID-19

[193]. Противоположные данные получены у пациентов с ревматическими заболеваниями, где летальность, связанная с COVID-19, была выше на фоне применения противоревматических препаратов, включая циклоспорин А [186].

### **1.4.3.3 Антиковидная плазма**

Использование плазмы пациентов, которые выздоровели от коронавирусной инфекции, исследовалось в нескольких работах, однако не показало значимой эффективности в отношении снижения вирусной нагрузки, профилактики прогрессирования болезни [207], увеличения выживаемости [95].

### **1.4.3.4 Моноклональные антитела**

В лечении COVID-19 используются также однокомпонентные (сотровимаб, регданвимаб), а также комбинированные (бамланивимаб+этесевимаб, касиривимаб+имдевивимаб, тиксагевимаб+цилгавимаб) моноклональные антитела, которые связываются с белками вируса COVID-19 и нейтрализуют его действие.

Использование сотровимаба было ассоциировано со снижением на 85 % относительного риска развития тяжелого течения COVID-19 и на 79 % снижения риска госпитализации по любой причине или смерти в течение 29 дней. Кроме того, не было выявлено никаких побочных эффектов [139].

Терапия Бамланивимабом + этесевимабом показала свою эффективность в отношении снижения вирусной нагрузки, риска госпитализации и смерти от COVID-19 [59, 346].

Касиривимаб+имдевивимаб является альтернативной комбинацией для терапии COVID-19 средней и тяжелой степени, эффективен в отношении вирусной нагрузки, риска госпитализации, прогрессирования и смертности [374].

Терапия Тиксагевимабом+цилгавимабом, согласно компании Astra Zeneca, на основании исследования по доконтактной профилактике PROVENT III фазы, приводила к статистически значимому снижению (77% при первичном анализе,

83% при медианном шестимесячном анализе) риска развития симптоматического заболевания COVID-19 по сравнению с плацебо, при этом защита от вируса сохраняется в течение как минимум шести месяцев [310].

#### **1.4.3.5 Ингаляционный сурфактант**

В связи с гибелью альвеолоцитов II типа, являющихся мишенью SARS-CoV-2, уменьшается синтез сурфактанта, что приводит к коллабированию альвеол, развитию микроателектазов и вентиляционно-перфузионным нарушениям [5]. Ингаляционный сурфактант воздействует на различные механизмы, улучшая функцию легких при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), вызванном COVID-19. Увеличение уровня сурфактанта в легких необходимо для защиты от повышенного поверхностного натяжения в легких, снижения риска повреждающих воздействий, уменьшения продукции молекулярных паттернов, связанных с повреждениями (DAMPs – damage-associated molecular patterns), которые активируют иммунную систему и усиливают выраженность воспаления. Ингибирование представленных механизма приводит к снижению риска развития отека легких и ОРДС [393].

Было проведено несколько исследований для оценки эффективности сурфактанта при ОРДС у пациентов с COVID-19. Эти исследования продемонстрировали положительное влияние на показатели оксигенации, продолжительности пребывания в стационаре и отделении интенсивной терапии, а также необходимости искусственной вентиляции легких [357, 358].

#### **1.4.3.6 N-ацетилцистеин**

N-ацетилцистеин (NAC) – препарат, известный своим муколитическим действием, но он также обладающий антиоксидантной активностью. Он стимулирует биосинтез глутатиона, способствует детоксикации и действует непосредственно как инактиватор свободных радикалов [270]. Фармакологическая

активность НАС и его потенциальное влияние на прогрессирование заболевания делают его рациональным вариантом лечения COVID-19, поскольку современные методы лечения ограничены, а иногда и недостаточно эффективны.

Были опубликованы исследования с отрицательными результатами терапии НАС в отношении таких показателей, как летальность, нуждаемость в ИВЛ, время на ИВЛ [31, 131]. Однако в данных исследованиях был использован короткий курс НАС в дозировке 300 мг/кг однократно и 40 мг/кг 1 раз в день 3 дня подряд, соответственно. В еще одном исследовании терапия НАС 1200 мг/сутки приводила к снижению риска развития ОРДС, перевода на ИВЛ и уменьшению показателей летальности [273].

### **1.5 Диагностические критерии оценки степени тяжести заболевания**

Оценка степени тяжести течения COVID-19 основана на данных клинической картины, изменениях по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК), необходимости в респираторной или иной поддержке. На основании полученных данных можно выделить следующие степени тяжести [275]:

#### **1) Асимптомные пациенты**

Больные с положительным ПЦР-тестом на COVID-19, которые не предъявляют жалоб и не имеют изменений по данным МСКТ ОГК.

#### **2) Легкая степень тяжести**

Больные с жалобами на лихорадку, кашель, боли в горле, головную боль, ломоту в теле, тошноту, диарею, потерю обоняния, нарушение вкусов, но без жалоб на одышку, а также при отсутствии снижения показателей сатурации и изменений по данным МСКТ ОГК.

#### **3) Средняя степень тяжести**

Больные с клиническими симптомами и/или изменениями на МСКТ ОГК, свидетельствующими о поражении нижних дыхательных путей, при этом имеющие сатурацию ( $SpO_2$ ) более 94% на воздухе в покое.

#### 4) Тяжелая степень

Пациенты с потребностью в кислороде при поступлении,  $SpO_2$  на воздухе в покое  $<94\%$ , индексом оксигенации менее 300, частотой дыхания выше 30/мин или с патогномичными рентгенологическими проявлениями пневмонии COVID-19 с поражением легких более 50%

#### 5) Пациенты в критическом состоянии

Пациенты с двусторонними патогномичными рентгенологическими проявлениями пневмонии COVID-19 в сочетании либо с септическим шоком, либо с ОРДС, либо с полиорганной недостаточностью.

### **1.6 Эффективность и безопасность респираторной поддержки**

Поражение легких при COVID-19 отличается выраженной артериальной гипоксемией, часто не соответствующей объему поражения, что связано с феноменом избыточной перфузии пораженных альвеол и нарушением вентиляционно-перфузионного соотношения [4, 10]. По данным исследования Q.Ruan et al. ОДН, как основная причина смерти, указана у 88 % пациентов с COVID-19 [88]. В исследовании Xie et al. пациентов с COVID-19 наличие гипоксемии было ассоциировано с внутрибольничной смертностью, а более высокий уровень  $SpO_2$  на фоне кислородотерапии был связан со снижением смертности не зависимо от возраста и пола [54]. Таким образом, для улучшения прогноза пациентов, а также снижения необходимости перевода больных в ОРИТ и проведения длительной ИВЛ начало кислородотерапии и респираторной поддержки у пациентов с COVID-19 должно осуществляться как можно раньше.

На первых этапах пандемии наметилась тенденция применения ранней интубации и инвазивной ИВЛ из-за опасений быстрого прогрессирования дыхательной недостаточности и предполагаемых рисков внутрибольничной инфекции [104]. Решение использовать неинвазивную респираторную поддержку также было ограничено ресурсными возможностями и опасениями по поводу

образования аэрозолей и предполагаемого риска внутрибольничной инфекции, хотя последние данные не подтвердили этого [343].

Последующие проспективные когортные исследования показали, что неинвазивные методы респираторной поддержки улучшают результаты по сравнению с ранней ИВЛ [53, 106], однако пациентам, не реагирующим на неинвазивные респираторные стратегии, настоятельно рекомендовалась ранняя интубация и переход на ИВЛ [141]. По мере накопления опыта в отношении эффективности и безопасности неинвазивные методы респираторной поддержки стали терапией первой линии при лечении пациентов с дыхательной недостаточностью, ассоциированной с COVID-19 [189], что значительно повлияло на производство и техническое обеспечение [264]. К тому же, учитывая высокий спрос на респираторную поддержку и недостаточную вместимость отделений интенсивной терапии и ресурсов во время пандемии, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, использование менее инвазивных методов являлось основной альтернативой для обеспечения расширенной респираторной поддержки [259, 323].

Альтернативами, позволяющими избежать необходимости в инвазивной вентиляции, могут быть неинвазивные стратегии респираторной поддержки, включая высокоточную кислородотерапию и НИВЛ [10, 244].

### **1.6.1 Кислородотерапия**

Кислородотерапия является ведущим методом терапии ОДН, а по результатам исследования Guan et al. в кислородотерапии нуждались 41,3 % пациентов с подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2 [79]. Показания к началу кислородотерапии при ОДН на фоне COVID-19 аналогичны таковым при других заболеваниях:  $SpO_2 < 90\%$  или  $PaO_2 < 60$  мм рт. ст. Целевые значения  $SpO_2$  92–96%,  $PaO_2$  65–80 мм рт. ст. (при хронических респираторных заболеваниях  $SpO_2$  88–92%,  $PaO_2$  55–65 мм рт. ст.) [360].

Средства доставки кислорода различны: от носовых канюль и простых носовых масок до масок Вентури и масок с резервуаром для возвратного дыхания. Такое разнообразие позволяет обеспечить различные значения  $FiO_2$  в зависимости от потребности пациента. Важно отметить, что кислородотерапия не должна использоваться вместо респираторной поддержки, если имеются показания к применению последней [17].

Несмотря на широкую популярность и частое использование кислородотерапии при COVID-19 ассоциированной ОДН, ее применение не всегда оказывалось эффективным и требовало использования иных стратегий респираторной поддержки. Мета-анализ 2020 года показал, что применение НИВЛ и (ВПО) по сравнению с традиционной кислородной терапией были связаны с более низким риском эндотрахеальной интубации и более низким риском смерти [56]. Аналогичны результаты многоцентрового исследования SOHO-COVID, в котором не было статистически значимой разницы в смертности, однако частота интубации была значительно ниже в группе ВПО по сравнению с группой стандартной кислородной терапии [150].

### **1.6.2 Высокопоточная кислородотерапия (ВПО)**

Высокопоточная кислородотерапия подает подогретый и увлажненный воздух со скоростью потока выше, чем при стандартной кислородотерапии, обычно от 15 до 60 л·мин<sup>-1</sup>, что соответствует пиковому расходу воздуха на вдохе даже у пациентов с высокой потребностью. Таким образом, ВПО обеспечивает точную подачу заданной фракции вдыхаемого кислорода ( $FiO_2$ ), ограничивая разбавление вдыхаемого кислорода воздухом помещения и включая увлажнение для предотвращения пересыхания дыхательных путей и облегчения мукоцилиарного клиренса. Кроме того, ВПО обеспечивает вымывание мертвого пространства дыхательных путей и обеспечивает комфорт пациента [151]. К тому же ВПО имеет более простой интерфейс и требует меньших технических навыков, чем НИВЛ, и это подтверждается большей продолжительностью этого лечения, проводимого

пациентам в ходе клинических испытаний. Гипоксемическая острая дыхательная недостаточность является основным показанием к ВПО ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  – 150–300 мм рт. ст.) [197].

По мере развития пандемии COVID-19 появилось большее число рандомизированных контролируемых исследований, которые пытались предоставить доказательства эффективности неинвазивных методов респираторной поддержки при лечении ОДН, ассоциированной с COVID-19.

В ходе исследования HiFlo-COVID пациентов с ОРДС ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  мм рт.ст.), связанным с COVID-19, сравнивалась эффективность высокопоточной и обычной кислородотерапии. Было определено, что частота интубации/искусственной вентиляции легких и медиана времени до клинического выздоровления были значительно снижены у пациентов, получавших ВПО, по сравнению с традиционной кислородотерапией. Однако существенной разницы в смертности не было обнаружено [200]. В тоже время в другом исследовании COVID-High 364 пациентов с пневмонией, связанной с COVID-19, и легкой гипоксемией сравнения эффективности ВПО с обычной кислородной терапией не было существенной разницы в частоте усиления респираторной поддержки, госпитализации в отделение интенсивной терапии, скорости выздоровления или продолжительности пребывания в больнице [206].

Исследование RECOVERY-RS рандомизировало 1273 пациента с ОРДС, связанным с COVID-19, в нем сравнивались CPAP-терапия и ВПО с общей контрольной группой, получавшей традиционную кислородную терапию. Среди пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19, первоначальная стратегия CPAP значительно снижала риск интубации трахеи или смертности по сравнению с обычной кислородной терапией, но не было существенной разницы между начальной стратегией ВПО по сравнению с обычной кислородной терапией, при этом частота нежелательных явлений была самой высокой в группе CPAP по сравнению с группами ВПО и стандартной кислородной терапии. Однако исследование не соответствовало заранее запланированному

размеру выборки, и это, возможно, снизило точность оценки эффекта лечения СРАР и сравнение эффективности ВПО и кислородотерапии [153].

В ходе исследования HENIVOT, в котором сравнивались НИВЛ при помощи шлема (VIPAR) и ВПО, у пациентов с ОРДС, связанным с COVID-19, частота эндотрахеальной интубации была значительно ниже в группе НИВЛ при помощи шлема, чем в группе ВПО [148].

Интересным является последовательное и комбинированное использование как СРАР, так и ВПО. Пациентам может потребоваться приостановить применение НИВЛ для приема пищи или пероральных препаратов, гигиены или даже из-за необходимости отдохнуть от маски, чтобы избежать пролежней. Для данных задач ВПО может быть отличным инструментом для поддержания оксигенации [189].

### **1.6.3 Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ)**

До пандемии COVID-19 за исключением состояний, при которых применение НИВЛ продемонстрировало пользу (например, при хронической обструктивной болезни легких, сердечной недостаточности и в послеоперационном периоде), использование неинвазивной респираторной поддержки в качестве стратегии лечения ОРДС было спорным [278]. Долгое время НИВЛ считалась золотым стандартом в лечении острой гиперкапнической дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ и использовалась в клинической практике при ожирении и нейромышечных заболеваниях.

В первых руководствах по ведению пациентов с COVID-19 не было рекомендаций по применению неинвазивной вентиляции в связи с опасениями, что НИВЛ может сопровождаться высокими показателями дыхательного объема и транспульмонального давления, а также с потенциальной способностью повышать риск распространения вируса SARS-CoV-2, будучи процедурой, генерирующей большое количество аэрозоля [87, 96]. Однако доказательной базы для оценки аэролизации при НИВЛ и ВПО оказалось недостаточно [256]. Было рекомендовано проводить респираторную поддержку в палатах с отрицательным

давлением [366], а при их недоступности – в изолированной палате [360]. Однако использование максимальной защиты персонала (однослойные средства индивидуальной защиты в комбинации с халатом, перчатками, защитными очками / защитной маской и хорошо прилегающей или правильно надетой маской FFP2) не показало меньшей эффективности [354], также применение вирусных /бактериальных фильтров способствовало минимизации распространения аэрозоля с вирусными частицами. Исследования показали, что применение НИВЛ не было связано с выделением аэрозоля [343], однако правильная подгонка маски имеет решающее значение для предотвращения утечек, связанных с рассеиванием вирусного аэрозоля [392]. Было также показано, что при использовании ВПО образуются аэрозоли, однако большинство из них исходило от высокоточного устройства, а не от пациента [39].

Уже в начале пандемии появились данные об улучшении состояния многих пациентов на фоне применения НИВЛ [10, 78, 378]. Согласно исследованию Bertania et al., при использовании НИВЛ наблюдается снижение риска поздней интубации более чем на 50% [281].

Существует два основных режима НИВЛ: постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP), которое чаще всего используется у пациентов с COVID-19, и двухуровневое положительное давление в дыхательных путях (S, S/T, Pressure Support, BiPAP), которое также применимо у пациентов с COVID-19 [72, 322]. Несколько сравнительных исследований между CPAP и BiPAP показали, что оба метода улучшают оксигенацию, при этом CPAP оказывает минимальное влияние на дыхательные усилия, в то время как BiPAP разгружает дыхательные мышцы, облегчая одышку [320].

Показаниями к применению НИВЛ являются ЧДД  $\geq 25$  в минуту, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс,  $PaO_2 / FiO_2 < 200$  мм рт. ст.,  $PaCO_2 > 45$  мм рт. ст.;  $pH < 7,35$  [1,10]. Важным аспектом НИВЛ являются средства доставки данного вида терапии, чаще всего применялись маски (ороназальные или полнолицевые) или шлем. Использование масок показало ряд преимуществ, включая быструю стабилизацию газообмена и

вентиляции [291], а также улучшало показатели смертности пациентов с COVID-19 по сравнению с теми, кому первоначально проводилась инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [10, 177]. Другая альтернатива – шлем, является одной из наиболее часто используемых стратегий НИВЛ. К преимуществам относят обеспечение адекватной кислородной поддержки [331] и снижение уровня рассеивания аэрозоля.

Еще одним преимуществом НИВЛ является возможность ее проведения вне отделения интенсивной терапии. Исследование применения НИВЛ у пациентов в палатах терапевтического профиля продемонстрировало, что НИВЛ оказалась эффективна у 44 из 61 пациента (72,1%), 17 пациентов, у которых НИВЛ не оказалась успешной, были старше, имели более высокую частоту дыхания, более высокий уровень  $PaCO_2$ , D-димера, минутной вентиляции [279].

Несмотря на ряд преимуществ, использование НИВЛ при ОРДС является спорным и может быть потенциально вредоносным для пациентов с наиболее тяжелым повреждением легких ( $PaO_2/FiO_2 < 150$  мм рт.ст.), в основе чего лежат иные патофизиологические процессы [10].

#### **1.6.4 Искусственная вентиляция легких (ИВЛ)**

Цели ИВЛ при ОРДС, ассоциированном с COVID-19, состоят в том, чтобы облегчить чрезмерную работу дыхания, улучшить газообмен и избежать усугубления существующего повреждения легких [109]. В начале пандемии остро стоял вопрос о сроках применения искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Систематический обзор и мета-анализ Lee et al. не выявил существенной разницы как в первичных, так и во вторичных исходах. Не было выявлено различий в госпитальной смертности, длительности нахождения в отделении интенсивной терапии и длительности ИВЛ между группами ранней и поздней интубации [135]. Некоторые рекомендации предполагали, что ранняя интубация пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 способствовала защите медицинского персонала от перекрестной инфекции,

уменьшению осложнений при интубации трахеи и предотвращению самоиндуцированного повреждения легких [93, 298]. На ранних стадиях ОРДС повреждение легких может быть предупреждено с помощью кислородной терапии, применения ВПО, НИВЛ [10, 260].

ИВЛ, используемая у пациентов с COVID-19, обычно обеспечивает уровень потока от 30л/мин до 60 л/мин  $O_2$ , что больше, чем у обычных НИВЛ (~15 л/мин), в то время как РЕЕР и  $FiO_2$  настроены на поддержание  $pO_2$  на уровне 55-80мм рт. ст. и дыхательного объема 6 мл/кг. Кроме того, ИВЛ также обеспечивает поддержание РЕЕР, что предотвращает коллапс альвеол [394]. Показания для ИВЛ включают в себя остановку дыхания, угнетение сознания, тяжелую гемодинамическую нестабильность, соотношение  $PaO_2:FiO_2 < 100$  более 24 часов на фоне НИВЛ или ВПО, ROX-индекс менее 5 через 24 часа от начала НИВЛ или ВПО и др [396]. Необходимость проведения ранней интубации как правило сопряжена с полиорганной недостаточностью, в то же время задержка интубации при наличии показаний к ней может привести к ухудшению прогноза [4]. Чтобы предотвратить чрезмерное растяжение альвеол, дыхательный объем (ДО), создаваемый аппаратом искусственной вентиляции легких, и максимальное давление в альвеолах в конце вдоха должны быть ограничены. Для этого дыхательный объем должен быть установлен в размере 6 мл на килограмм идеальной массы тела, такой подход называется “вентиляция с защитой легких”. ДО в объеме до 8 мл на килограмм идеальной массы тела допускается, если пациент испытывает дискомфорт и пытается предпринимать большие дыхательные попытки [67].

## **1.7 Эффективность и безопасность методов немедикаментозной терапии**

### **1.7.1 Прон-позиция**

У пациентов с дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19 активно предпринимались вмешательства, направленные на снижение смертности, и одним

из них является положение пациента лежа на животе (прон-позиция). Предыдущие рандомизированные исследования и мета-анализ подтвердили, что прон-позиция имеет благоприятные результаты, включая улучшение оксигенации, механики дыхания и выживаемости у пациентов со средней и тяжелой степенью ОРДС. Эффективность прон-позиции обусловлена расправлением гравитационно-зависимых ателектазов, улучшением дренажа бронхиального секрета, гомогенным распределением вентиляции, за счет чего улучшается вентиляционно-перфузионное соотношение [364]. Однако имеется широкий ряд противопоказаний к прон-позиции, который включает в себя нарушение сознания, нарушения ритма сердца, гипотензию (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.), недавнюю операцию на брюшной или грудной полостях, массивное кровотечение, повреждения спинного мозга и др. При отсутствии противопоказаний пациенты должны находиться в прон-позиции  $\geq 2$  ч, а при хорошей переносимости до 3-6 часов. [161, 364]. Рекомендовано применение самостоятельной прон-позиции (латеропозиции при морбидном ожирении) не менее 8 часов сутки (цель – 16 часов в сутки) на фоне низкопоточной, высокопоточной оксигенотерапии или НИВЛ [4].

В рамках исследований влияния прон-позиции на состояние пациентов с дыхательной недостаточностью, обусловленной COVID-19, известно, что положение лежа на животе положительно влияет на оксигенацию [168, 217, 218] и снижение смертности [308, 309]. Особенно эффективной прон-позиция оказалась для неинтубированных пациентов с COVID-19, положение лежа на животе снижало риск интубации, особенно у пациентов, нуждающихся в высокопоточной кислородотерапии [165].

### 1.7.2 Оксид азота

Ингаляционные легочные вазодилататоры (например, ингаляционный оксид азота) могут улучшить оксигенацию при ОРДС [360]. Вазулоактивные эффекты NO могут быть полезны для снижения активности инфекционного процесса. Пневмония, вызванная COVID-19, характеризуется тяжелым повреждением

эндотелия с распространенным тромбозом и микроангиопатией легочных сосудов. NO обращает вспять эндотелиальную дисфункцию, что играет одну из основных ролей в патогенезе при COVID-19 [171]. За счет расслабления гладкой мускулатуры и вазодилатации происходит улучшение кровотока и перфузии органов [289].

Высокие дозы ингаляционного оксида азота (более 1000 ppm) показали свою эффективность в исследовании пациентов COVID-19, которые находились в крайне тяжелом состоянии на фоне интенсивной респираторной поддержки. Использование ингаляционного NO способствовало полному восстановлению всех жизненно важных функций организма, к тому же переход на ИВЛ и смертельный исход был предотвращен у всех исследуемых пациентов. [202]. К тому же ингаляции оксида азота положительно влияют на уровень оксигенации, приводя к улучшению соотношения  $PaO_2/FiO_2$  через 48 часов по сравнению с обычным лечением у пациентов с ОДН, вызванной COVID-19 [205].

Применение высоких доз NO (около 200 ppm) у беременных пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 способствовало улучшению оксигенации и уменьшению тахипноэ [201], а также снижению потребности в дополнительном источнике кислорода и сокращению срока пребывания в больнице [118].

### **1.7.3 Гелий-кислородная смесь**

Гелиокс (гелий-кислородная смесь) – это газообразная смесь гелия и кислорода, которая уже несколько десятилетий используется для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Учитывая низкую плотность и высокую вязкость, гелиокс может значительно снизить сопротивление дыхательных путей при наличии анатомической обструкции дыхательных путей в короткие сроки. В настоящее время есть ряд исследований, подтверждающих эффективность кислородогелиевой смеси (70% гелий/30% кислород) в комплексной интенсивной терапии больных на начальных стадиях гипоксемии при COVID-19 для улучшения аэрации участков легких с нарушенной бронхиальной

проходимостью. Повышение дозы кислорода более 30% в смеси делает процедуру малоэффективной [4].

Потенциал применения гелиокса у пациентов с COVID был впервые описан в клиническом случае, когда у инфицированного младенца с тяжелым ОРДС после ингаляции гелиокса улучшилось дыхание и общее состояние [390]. Ряд исследований показал эффективность применения гелиокса при COVID-19. На фоне терапии гелий-кислородной смесью было отмечено более быстрое восстановление уровня SpO<sub>2</sub> [19], снижение интенсивности кашля и частоты дыхания (ЧД) [14], снижение вирусной нагрузки и уровня маркеров воспаления, стимуляция синтеза антител (АТ) иммуноглобулина (Ig)G и IgM [3]. Также у пациентов на фоне терапии гелиоксом было замечено снижение выраженности слабости, одышки и тахипноэ, снижение сопротивления дыхательных путей и улучшение газотранспортной функции легких, нормализация кислотно–щелочного баланса крови во время гипоксии в сочетании с гиперкапнией, а также сокращение времени пребывания в стационаре не только в отделении интенсивной терапии, но и на больничной койке [175].

#### **1.7.4 Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)**

Экстракорпоральная мембранная оксигенация – это инвазивный метод, который насыщает кровь кислородом и удаляет CO<sub>2</sub>, в то время как поврежденное легкое не участвует в газообмене, получая время на восстановление [391]. ЭКМО, будучи ресурсоемкой терапией, проводится только в экспертных центрах с достаточным количеством случаев для поддержания квалификации, численности персонала и возможностей для применения требуемых мер защиты [34]. Механизм ЭКМО заключается в откачивании крови из сосудистой системы с помощью механического насоса и ее циркуляции вне организма. В это время мембрана пропускает кислород, гемоглобин насыщается кислородом, а CO<sub>2</sub> удаляется. Затем кровь повторно поступает в систему кровообращения организма. Скорость потока

через мембрану определяет насыщение кислородом и удаление  $\text{CO}_2$ , и ею можно управлять.

Методика ЭКМО показана в трех случаях: респираторная поддержка, кардиологическая поддержка и кардиореспираторная поддержка. Этот метод имеет свое применение у взрослых, педиатрических и неонатальных пациентов. Применение ЭКМО настоятельно показано пациентам с высоким риском смерти, при наличии ОПН и обнаружении любого из следующих состояний:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ниже 80 мм рт.ст. в течение более 6 ч,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  менее 50 мм рт.ст. в течение более 3 ч и  $\text{pH} < 7,25$  при  $\text{PaCO}_2 > 60$  мм рт.ст. в течение более 6 ч [180, 398].

В исследовании EOLIA пациенты с вышеуказанными критериями были рандомизированы либо для получения ЭКМО, либо для продолжения лечения с помощью обычной искусственной вентиляции легких. Хотя исследование не выявило статистически значимой разницы в 60-дневной смертности между двумя группами, оценка эффекта была в пользу группы вмешательства (ЭКМО). Кроме того, 28% пациентов контрольной группы были переведены на ЭКМО из-за рефрактерной гипоксемии. Эти факты могут означать вероятную эффективность ЭКМО [184].

В систематическом обзоре 22 обсервационных исследований, проведенном в 2021 году, результаты ЭКМО при ОРДС на фоне COVID-19 были аналогичны результатам у пациентов, не инфицированных COVID-19 [182]. Однако последующие исследования и мета-анализы сообщили о росте показателей смертности до 15% во время второй волны, а также после первого года пандемии [181, 183].

В другом исследовании оценки эффективности ЭКМО были проанализированы девятнадцать пациентов с диагнозом COVID-19. Авторы пришли к выводу, что экстракорпоральная мембранная оксигенация положительно влияет на течение заболевания у здоровых молодых пациентов с тяжелым COVID-19 без выраженной коморбидной патологии [185]. Интересно, что 71% пациентов, перенесших ЭКМО, были мужчинам [283]. Мужчины, которые, как признано в исследованиях и практике, в большей степени подвержены сердечно-сосудистым

заболеваниям, диабету, хроническим заболеваниям легких, гипертонии и раку, в большинстве ситуаций имеют высокую заболеваемость [350]. Все эти факторы были связаны с высоким уровнем смертности от COVID-19 [400].

Основные факторы риска смертности, о которых сообщается в литературе у пациентов с ОРДС, получающих ЭКМО, включают пожилой возраст, наличие множественных сопутствующих заболеваний и системный ацидоз, необходимость заместительной почечной терапии, высокая частота инфузий вазопрессоров и, наконец, возникновение осложнений с кровотечением [74, 182]. Другие частые осложнения включают тромбоэмболические явления, инфекции, пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких, бактериемию и механические проблемы, связанные с контуром ЭКМО [178, 183].

### **1.8 Прогнозирование тяжелого течения COVID-19**

Пандемия COVID-19 вызвала напряженность в системе здравоохранения по всему миру. Огромное количество пациентов, инфицированных COVID-19, обозначило необходимость тщательного понимания клинических, рентгенологических и лабораторных данных, связанных с тяжелым течением заболевания и смертностью. Выявление потенциальных факторов риска, которые могут предсказать течение заболевания, может оказаться очень полезным для медицинских работников для эффективной сортировки пациентов, персонализации лечения, мониторинга клинического прогресса и распределения надлежащих ресурсов на всех уровнях медицинской помощи.

Среди предикторов тяжелого течения пожилой возраст является основным предиктором смертности и, таким образом, считается ключевым фактором в предлагаемых оценках риска клинической тяжести [136, 187, 286]. Данные также свидетельствуют о том, что мужской пол является параметром, который независимо связан с тяжестью COVID-19 [349].

В систематическом обзоре и мета-анализе Katzenschlager et al. было определено, что возраст был тесно связан со смертностью с разницей в медианах

13,15 лет между теми, кто умер, и теми, кто выжил. Также была обнаружена клинически значимая разница между выжившими и умершими пациентами по уровню С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, сердечного тропонина I. Кроме того, цереброваскулярные заболевания были сопутствующим заболеванием, наиболее тесно связанным со смертностью [69]. Исследование Calvillo-Batlles P et al. продемонстрировало аналогичные результаты. Модель прогнозирования смертности включала возраст, SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, СРБ, ЛДГ, степень поражения легочной ткани по данным рентгенографии, количество лимфоцитов и уровень D-димера [170].

В исследовании Wang et al. была определена аббревиатура PAINТ (pulmonary disease, age, IgM, CD16+/CD56+NK cells and AST) для прогнозирования прогрессирования от легкой/среднетяжелой до тяжелой степени COVID-19. Было определено, что заболевания легких, возраст >75 лет, IgM, CD16+/CD56+ NK-клетки и аспаратаминотрансфераза были независимыми предикторами прогрессирования до тяжелой формы COVID-19 [299]. Сообщалось о сильной связи между гипоксемией и худшими клиническими исходами [99]. Исследование 140 пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, показало, что SpO<sub>2</sub> >90,5% предсказывало выживаемость с чувствительностью 84,6% и специфичностью 97,2%, тогда как одышка независимо ассоциировалась со смертностью в многофакторных анализах [54].

Среди коморбидных состояний предикторами тяжелого течения считаются сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания почек, хронические заболевания легких (особенно ХОБЛ), сахарный диабет, гипертония, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м<sup>2</sup>, при их наличии клинический исход неблагоприятен и ведет к высокому риску интубации [81, 85, 89, 125, 199, 209].

Кроме того, в исследовании Yan L et al. пациентов с COVID-19 было выявлено три ключевых пороговых значения биомаркеров (ЛДГ < 365 ед/л, лимфоциты >14,7%, высокочувствительный СРБ <41,2 мг/л), что достоверно предсказывало благоприятный прогноз. В этом исследовании была построена прогностическая модель на основе машинного обучения, которая смогла точно

предсказать показатели выживаемости пациентов с тяжелым течением COVID-19 с точностью >90% [301]. Также была предложена модель процентного соотношения лимфоцитов во времени после появления симптомов, в данной модели тяжесть состояния определялась от средней степени (процентное соотношение лимфоцитов пациента составляло > 20% в течение 10-20 дней после появления симптомов) до высокого риска смертности (процент лимфоцитов пациента снизился до <5% в течение 17-19 дней) [255].

Поскольку COVID-19 может привести к синдрому высвобождения цитокинов, а цитокины являются важными медиаторами воспалительной реакции, было высказано предположение, что выявление повышенных уровней про- и противовоспалительных цитокинов (таких как интерлейкин-6 [75, 198] и интерлейкина-10 [16, 248, 303] может иметь большое значение для раннего распознавания тяжелых осложнений. В этом контексте мета-анализ показал, что соотношение IL (ИЛ)-6/IFN (ИНФ)- $\gamma$  было значительно повышено у пациентов с тяжелым течением COVID-19, хотя причинная роль не была доказана [242].

### **1.9 Нерешенные вопросы терапии пациентов с COVID-19 с прогрессирующим заболеванием**

Системные кортикостероиды использовались с начала пандемии для лечения состояний, связанных с тяжелыми формами COVID-19, особенно при пневмонии и ОРДС. Роль кортикостероидов в лечении COVID-19 вызвала споры из-за ограниченности точных данных об их эффективности, оптимальных дозах и режимах лечения, а также об их влиянии на прогрессирование заболевания, задержку выведения вируса или вторичные инфекции и другие осложнения. Согласно современным рекомендациям назначение ГКС рекомендовано пациентам с тяжелой или критической COVID-19, требующей респираторной поддержки как при обычной кислородотерапии, так и при ИВЛ [123]. Эти рекомендации были даны на основе результатов открытого, контролируемого, рандомизированного исследования терапии COVID-19 (RECOVERY), в котором сравнивались

различные возможные методы лечения госпитализированных пациентов с COVID-19. Исследование показало, что введение 6 мг дексаметазона на срок до 10 дней пациентам с COVID 19 с поражением легких снижало 28-дневную смертность (22,9% против 25,7%) у пациентов с гипоксемией по сравнению со стандартной практикой. Преимущество было получено у пациентов, получавших ИВЛ на момент рандомизации (29,3% против 41,4%) или кислородотерапию (23,3% против 26,2%), но не у пациентов без гипоксемии (17,8% против 14,0%) [95]. Аналогичные результаты получены в проспективном мета-анализе REACT, результаты которого показали, что назначение ГКС (дексаметазона, гидрокортизона или метилпреднизолона) госпитализированным тяжелобольным пациентам COVID-19 по сравнению с обычным лечением или плацебо было связано с более низким риском развития всех причин смертность через 28 дней без повышенного риска серьезных нежелательных явлений [52].

Однако все еще остаются нерешенными вопросы, касающиеся лечения инфекции COVID-19 с помощью ГКС: необходимы доказательства хорошего качества о величине эффекта в конкретных подгруппах тяжести COVID-19. Продемонстрирована польза раннего введения ГКС (<7 дней от начала ОРДС) в снижении госпитальной смертности и продолжительности ИВЛ в случаях ОРДС [361], а также в тяжелых случаях гипоксемии. Однако доказательство его применения в контексте септического шока, связанного с COVID-19, еще предстоит выяснить. Необходимо подтвердить, может ли введение ГКС пациентам с COVID-19, которые не нуждаются в дополнительном кислороде или респираторной поддержке (первая неделя течения заболевания), быть вредным и вызвать задержку выведения вируса и повысить риск летального исхода.

Оптимальное время для начала терапии ГКС при COVID-19 до конца не изучено. В исследовании RECOVERY преимущество в отношении смертности было очевидным только у пациентов с продолжительностью симптомов 7 дней и более. С другой стороны, низкие дозы кортикостероидов могут не оказывать существенного влияния на продолжительность выделения вируса SARS-CoV-2 [216]. Еще одним аспектом, который остается неясным, является правильная доза.

В большинстве опубликованных исследований, а также в клинических рекомендациях используются низкие дозы кортикостероидов (дексаметазон 6 мг/сут или эквивалентные дозы), которые, по-видимому, не оказывают существенного влияния на клиренс вируса. В опубликованных исследованиях, сравнивающих различные дозы кортикостероидов, не было показано никакой клинической пользы от высоких доз кортикостероидов [142, 144]. Однако существуют исследования, которые дают лучшие результаты при более высоких дозах [124].

Доступно множество работ об эффективности многих препаратов различных фармакологических групп, однако работ о применении комбинации специфического лечения для COVID-19 на данный момент немного. Исследования противовирусных препаратов (ремдесивир, молнупиравир, нирматрелвир), внутривенных иммуноглобулинов, моноклональных антител, иммуномодуляторов (тоцилизумаб, сарилизумаб, барицитиниб), системных кортикостероидов проводились индивидуально и изолированно, поэтому среди препаратов с признанной эффективностью необходимо изучить комбинированные исследования.

Например, ремдесивир активно используется у пациентов с COVID-19, однако исследования показали, что совместное применение ремдесивира с барицитинибом сокращало время восстановления, снижая вероятность неблагоприятного исхода и потребность в инвазивной вентиляции легких до 31%. Кроме того, комбинированное лечение было связано с меньшим количеством серьезных побочных эффектов [61]. Также в рамках комбинированной терапии стоит рассмотреть препараты, действующие на различные мишени репликационного цикла вируса. Такой синергетический эффект наблюдался при сочетании молнупиравира и фавипиравира. Данный способ применения позволяет применять препараты в низких дозах, что уменьшает побочные эффекты и, безусловно, возможность возникновения резистентности [92].

Применение комбинации моноклональных антител казирививимаб/имдевимаб (ronopreve, REGEN-COV) [117] или бамланивимаб/этесевимаб [108] также указано

в научных работах, их применение целесообразно по экстренной процедуре у негоспитализированных пациентов с легкой и среднетяжелой степенью тяжести COVID-19 с высоким риском прогрессирования заболевания. Появляющиеся данные о комбинациях моноклональных антител являются многообещающими, но требуется больше данных. Самой большой проблемой в настоящее время является их ограниченная доступность, которой недостаточно для удовлетворения огромного спроса, который может возникнуть, если они докажут свою профилактическую и терапевтическую эффективность.

Одним из основных осложнений у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, является развитие интерстициального заболевания с легочным фиброзом, патогенез которого связан с наличием острого респираторного дистресс-синдрома. Рентгенологическая картина интерстициального заболевания с изображением матового стекла и фиброзом проявляется уже при выписке, в основном, но не исключительно, у пациентов с тяжелым течением. Исследования, опубликованные в начале пандемии, показывают, что от 50 до 75% тяжелых пациентов имеют изменения функции легких в течение первого месяца после выписки и что это изменение связано со степенью поражения легочной ткани [192, 296].

Одной из наиболее важных доступных серий является испанское исследование CIBERESUCICOVID, в котором приняли участие 1255 пациентов, выписанных из отделения интенсивной терапии, по которым были получены данные за 3 месяца наблюдения. В 65% случаев изменение диффузионной способности сохранялись, и более чем в 93% случаев на КТ наблюдаются рентгенологические изменения, при этом в 10% случаев выявлен тотальный фиброз и примерно в 15% – стойкий интерстициальный инфильтрат [213]. Также из когорты CIBERESRESUCOVID есть данные от подгруппы из 67 пациентов, показывающие, что при компьютерной томографии через 6 месяцев изменения зарегистрированы у более, чем 30%, причем без динамики по отношению к предыдущим данным за 3 месяца [379]. Также есть, по крайней мере, одна серия пациентов с длительностью наблюдения через 3, 6, 9 и 12 месяцев. У этих пациентов с тяжелым течением, но не требующих инвазивной искусственной

вентиляции легких, через 12 месяцев в 24% случаев наблюдались интерстициальные изменения в виде матового стекла с изменением диффузионной способности, но без выраженного фиброза. Наибольший интерес представляет то, что изменения сохранились после 9-го месяца жизни [24].

В лечении легочного фиброза после COVID-19 антифибротические препараты используются на практике, но нет никаких доказательств их эффективности. Популяционное исследование, проведенное в Корее, показало, что идиопатический легочный фиброз связан с повышенной заболеваемостью COVID-19 [233]. В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности молекул, обладающих антифибротической способностью [194]. У пациентов с тяжелым течением терапевтическим вариантом возможным лечением является трансплантация. Несомненно, что трансплантация должна рассматриваться при терминальной стадии заболевания легких, вторичной по отношению к COVID-19, и некоторые четкие протоколы ее проведения уже опубликованы [253].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая клиническая характеристика обследованных больных

Последовательно поступающие в отделение пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова. Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) пациенты с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией с исходным насыщением гемоглобина кислородом  $SpO_2 \leq 92\%$  при дыхании атмосферным воздухом получали терапию, соответствующую временным методическими рекомендациями Министерства Здравоохранения РФ “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. В дополнение к основной терапии проводили дополнительное лечение различными препаратами.

### 2.2 Ведение пациентов

Обследование пациентов включало сбор эпидемиологического анамнеза, истории настоящей болезни и катамнеза. Клинико-лабораторное обследование включало осмотр пациентов, рутинные лабораторные тесты, тест на COVID-19, измерение насыщения гемоглобина кислородом в капиллярной крови с помощью пульсоксиметра, рентгенографию и компьютерную томографию легких, динамическое наблюдение и лабораторный мониторинг.

## 2.3 Программа и методы исследования

### 2.3.1 Протокол исследования по оценке эффективности и безопасности тоцилизумаба

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

Критериями включения были рентгенологические данные, совместимые с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией в сочетании с двумя и более признаками:

- Снижение  $SpO_2 \leq 92\%$ ;
- СРБ  $\geq 60$  мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни заболевания;
- Лихорадка  $\geq 38$  °С в течение 5 дней;

- Число лейкоцитов  $\leq 3,0$  тыс/мкл;
- Абсолютное число лимфоцитов  $\leq 1$  тыс/мкл;
- Уровень ферритина крови  $\geq 500$  нг/мл;
- Уровень ИЛ-6  $\geq 40$  пк/мл.

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

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от времени назначения тоцилизумаба:  $\leq 7$  дней от начала заболевания или  $\geq 8$  дней. Все пациенты получили тоцилизумаб внутривенно, большинство ( $n=151$ ) – в дозе 4 мг/кг, остальные – 8 мг/кг, на фоне применения стандартной терапии (низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе, дексаметазон 8-16 мг/сут).

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

Низкопоточную оксигенотерапию начинали при снижении  $SpO_2$  при дыхании атмосферным воздухом ниже 92% до целевого значения  $SpO_2$  92-95%. Для проведения низкопоточной оксигенотерапии использовали назальные канюли с потоком кислорода до 8 л/мин, либо нереверсивную маску с мешком-резервуаром при потоке кислорода от 8 до 15 л/мин. Показания к неинвазивной вентиляции легких соответствовали Временным методическим рекомендациям Министерства Здравоохранения РФ (версии на момент включения в исследование).

Неинвазивную вентиляцию легких проводили аппаратами Prisma 20C (Lowenstein, Германия), Prisma Vent 40 (Lowenstein, Германия), RESmart GII Y30T (BMC, Китай) в режиме CPAP через лицевую вентилируемую маску с уровнем CPAP 8-10 мбар.

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

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

Критериями назначения тоцилизумаба или олокизумаба и глюкокортикостероидов были рентгенологические данные, совместимые с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией в сочетании с двумя и более признаками:

- Снижение насыщения гемоглобина кислородом по пульсоксиметру ( $SpO_2$ )  $\leq 92\%$ ;
- С-реактивный белок (СРБ)  $\geq 60$  мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни заболевания;
- Лихорадка  $\geq 38$  °С в течение  $>5$  дней;
- Число лейкоцитов  $\leq 3,0$  тыс/мкл;
- Абсолютное число лимфоцитов  $\leq 1$  тыс/мкл.
- Уровень ферритина крови  $\geq 500$  нг/мл;
- Уровень ИЛ-6  $\geq 40$  пк/мл.

Критериями включения в исследование был как минимум один признак прогрессирования дыхательной недостаточности в течение 72 часов после

введения тоцилизумаба или олокизумаба из списка ниже: снижение SpO<sub>2</sub> от измеренной в день введения тоцилизумаба или олокизумаба (оценка через 5 минут после отключения кислорода), увеличение потока кислорода, необходимость применения СРАР, прогрессирование площади поражения легких на МСКТ легких.

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

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

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

В группу сравнения из пациентов, имеющих критерии включения, но не получивших терапию циклоспорином А, отбирали соответствующих основной группе по полу, возрасту, индексу массы тела, сопутствующим заболеваниям, проценту поражения легких, тяжести состояния по Шкале раннего реагирования (NEWS2, National Early Warning Score), степени дыхательной недостаточности

(потоку кислорода, SpO<sub>2</sub> без кислорода и наличием постоянного положительного давления в дыхательных путях – Constant Positive Airway Pressure, CPAP) на момент включения в исследование.

Циклоспорин А назначали через 72-96 часов после введения тоцилизумаба или олокизумаба, при ухудшении состояния пациента, продолжительность терапии составила 7 дней (с возможностью продления до 21 дня в наиболее тяжелых случаях по решению врачебной комиссии).

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

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

### 2.3.3 Протокол исследования по оценке эффективности и безопасности N-ацетилцистеина

Исследование случай-контроль проводилось в отделении пульмонологии университетской больницы (Сеченовский университет) в период с 12 апреля 2020 г. по 20 июня 2020 г. Проспективно включены пациенты старше 40 лет с дополнительными критериями высокого риска ( $\geq 65$  лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, диабет и ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup>), с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной полимеразной цепной реакцией в реальном времени. и рентгенологические данные, совместимые с тяжелой пневмонией COVID-19.

Критерии исключения: необходимость немедленной эндотрахеальной интубации, обострение хронических заболеваний органов дыхания, нестабильная гемодинамика, беременность. Согласно локальному протоколу все больные получали гидроксихлорохин, азитромицин, кортикостероиды, профилактически низкомолекулярный гепарин и тоцилизумаб по показаниям. В основную группу вошли пациенты, получавшие НАС в суточной дозе 1200–1800 мг внутривенно; группа сравнения была отобрана из пациентов, не получавших НАС. Все контрольные пациенты имели те же критерии включения, что и группа НАС. Контрольная группа была сопоставима с пациентами основной группы по возрасту (в пределах  $\pm 5$  лет), соотношению SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (в пределах  $\pm 20$ ) и баллу NEWS2 (в пределах  $\pm 1$  балла).

Основная цель состояла в том, чтобы оценить влияние НАС на соотношение насыщения артериальной крови кислородом и фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) на 10-й день лечения. Клинические и лабораторные данные регистрировали при поступлении и на 10-й день. Проанализированы продолжительность госпитализации и перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), потребность в неинвазивной и/или инвазивной искусственной вентиляции легких и 28-дневная летальность.

В общей сложности 27 последовательно-поступивших пациентов включены в основную группу, которые получали НАС, а в контрольную группу включено 25 пациентов.

Не было случаев нежелательных явлений, приводящих к прекращению приема НАС.

### **2.3.4 Протокол исследования по оценке эффективности и безопасности ингаляционного сурфактанта**

Проспективное исследование методом случай-контроль проводилось в отделениях лечения COVID-19 университетской больницы (Сеченовский университет) в период с 8 апреля по 12 ноября 2020 года. Включали пациентов старше 18 лет с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (ПЦР), госпитализированных в общие палаты (вне отделений интенсивной терапии).

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

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

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

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

Согласно критериям, в исследование включено 65 пациента. Из них 33 получали сурфактант-терапию, 32 пациента не получали. Комплексная терапия у всех пациентов в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава РФ включала гидроксихлорохин (400 мг в сутки), азитромицин (500 мг в сутки), дексаметазон (6–12 мг в сутки), профилактический эноксапарин (40 мг в сутки) и тоцилизумаб (8 мг/кг). Пациенты группы сурфактанта лечились стандартной терапией и ингаляционным сурфактантом.

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

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

Критерием прекращения сурфактант-терапии была возможность отмены неинвазивной респираторной поддержки, возможность поддержания SpO<sub>2</sub> более 95% при подаче кислорода с потоком  $\leq 6$  л/мин или неэффективность ингаляций сурфактанта.

### **2.3.5 Протокол исследования по оценке эффективности и безопасности нетакимаба**

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

Включены госпитализированные пациенты в возрасте старше 18 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19, двусторонней пневмонией, SpO<sub>2</sub>  $\leq 92\%$  и наличием хотя бы одного из следующих критериев: лихорадка  $> 38$  °C в течение  $\geq 3$  дней, СРБ  $\geq 40$  мг/л, лейкоциты  $\leq 3,0$  тыс/мкл, лимфоциты  $\leq 0,8 \times$  тыс/мкл.

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

Пациенты были разделены на две группы: экспериментальную и контрольную. Контрольная группа была сопоставима с пациентами экспериментальной группы по возрасту, уровню С-реактивного белка, соотношению SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> и шкале NEWS2. Пациенты обеих групп исследования получали стандартную терапию (гидроксихлорохин, азитромицин, низкомолекулярные гепарины, глюкокортикостероиды). В экспериментальной группе, помимо стандартной терапии, пациенты получали нетакимаб (Эфлейра®, Biocad) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее ИЛ-17 (официально показано для взрослых с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени, активным псориатическим артритом и активным анкилозирующим спондилитом). Нетакимаб вводили подкожно однократно в дозе 120 мг.

Клинические и лабораторные данные регистрировали исходно и на третий день лечения. Для оценки эффективности использовали 7-балльную порядковую шкалу ВОЗ на третий день. Также анализировали продолжительность госпитализации и исходы заболевания, такие как перевод в ОРИТ, необходимость в неинвазивной вентиляции (НИВЛ) и инвазивной вентиляции (ИВЛ) легких, 28-дневную летальность. Критерии выписки определяли как клиническое выздоровление, т. е. нормализация температуры тела, облегчение кашля, частота дыхания  $\leq 24$  вдохов в минуту,  $SpO_2 \geq 93\%$  на атмосферном воздухе в течение более 48 часов.

Первичные результаты эффективности (шкала ВОЗ на 3-й день) анализировались с использованием модели пропорциональных шансов с поправкой на исходные значения возраста, уровня СРБ,  $SpO_2/FiO_2$  и исходной оценки по шкале. Скорректированные отношения шансов и соответствующие 95% доверительные интервалы были рассчитаны на основе окончательных моделей пропорциональных шансов.

### **2.3.6 Протокол исследования по применению неинвазивной респираторной поддержки**

Ретроспективное когортное исследование было проведено в отделениях лечения COVID-19 двух университетских больниц в период с 8 апреля по 10 июня 2020 года. Мы проанализировали всех пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, госпитализированных в общие палаты (вне отделений реанимации и интенсивной терапии) по поводу гипоксемической острой дыхательной недостаточности (ОДН).

Критериями включения были потребность в кислороде более 6 л/мин для поддержания насыщения гемоглобина кислородом по пульсоксиметру ( $SpO_2$ ) выше 92% и симптомы дыхательной недостаточности (одышка, учащенное дыхание и активная работа вспомогательных дыхательных мышц).

Критериями исключения были необходимость немедленной эндотрахеальной интубации, продолжительность НИВЛ менее 60 минут, хронические заболевания органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, синдром гиповентиляции при ожирении и др.), нестабильная гемодинамика (требующая вазопрессорной поддержки и/или жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма). Всех включенных пациентов лечили изолированно в помещениях с нейтральным давлением. Демографические данные, сопутствующие заболевания и данные клинико-лабораторных исследований регистрировали при поступлении, а параметры дыхания регистрировали до начала НИВЛ и через 3 ч от начала НИВЛ (после начала НИВЛ регистрировали также  $SpO_2$ , дыхательный объем, минутную вентиляцию, капнограмму, вентиляционный коэффициент [минутная вентиляция (мл/мин)  $\times$   $P_aCO_2$  (мм рт. ст.)/(масса тела (кг)  $\times$  0,1(л/мин/кг)  $\times$  37,5 (мм рт ст)]).

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

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

Критериями для интубации трахеи и ИВЛ были ухудшение дыхательной недостаточности с респираторным дистресс синдромом,  $SpO_2$  ниже 88% без

эффекта от НИВЛ, респираторный ацидоз (рН ниже 7,30), гемодинамическая нестабильность.

Распределение пациентов продемонстрировано на диаграмме (Рисунок 1).

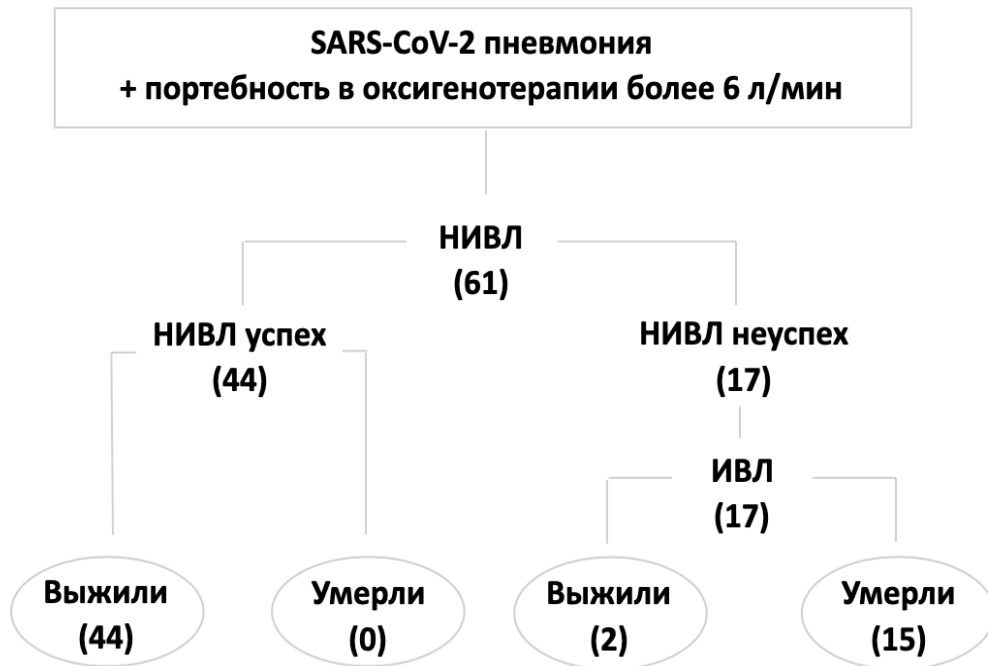


Рисунок 1 – Распределение пациентов с SARS-CoV-2, госпитализированных в общие палаты по поводу гипоксемической острой дыхательной недостаточности с потребностью в оксигенотерапии более 6 л/мин

## 2.4 Методы исследования

### 2.4.1 Клинико-лабораторная диагностика

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

### 2.4.2 Инструментальная диагностика

Регистрировали следующие параметры: ЭКГ, частоту сердечных сокращений, частоту дыханий, артериальное давление, SpO<sub>2</sub>. Всем пациентам проводили дуплексное исследование вен нижних конечностей и стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование ультразвуковым аппаратом Vivid 7 pro фирмы General Electric (США). Компьютерную томографию проводили на приборе Aquilion 64 (Toshiba, Япония). Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) инвазивную и неинвазивную (НИВЛ) проводили аппаратами Engstrom CareStation (General Electric, США), Puritan Bennett 980 (Medtronic/Covidien, США), Trilogy 202 (Philips Respironics, США), Drager Evita 4, Drager Evita XL (Drager, Германия). Высокопоточную кислородотерапию (ВПКТ) проводили с помощью аппарата AIRVO-2 (Fisher & Paykel Healthcare, Новая Зеландия).

### 2.5 Методы статистической обработки

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS (версия 26, IBM, США) и с применением программной среды Jupyter Notebook на языке Python версии 3.9. Базисом для реализации алгоритма стали библиотеки с открытым исходным кодом: Pandas, NumPy, Lifelines, Matplotlib. Данные представлены в виде абсолютных значений (частота в процентах), среднего ( $\pm$ стандартное отклонение) либо медианы (25–75-й перцентили) в зависимости от типа и распределения данных. Анализ различий между группами после проверки нормальности распределения (тест Колмогорова-Смирнова) проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни, критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Анализ внутригрупповых различий данных в динамике проводили с использованием критерия Вилкоксона.

В ходе анализа данных использован непараметрический метод Каплана-Майера (Kaplan-Meier estimator) и оценка кумулятивного риска H(t) (cumulative hazard rate) по методу Нельсона – Аалена (Nelson – Aalen) для факторов,

ассоциированных с развитием неблагоприятного исхода (смерть, необходимость инвазивной респираторной поддержки) при наличии цензурированных данных в выборке. Также были рассчитаны 95% доверительные интервалы (CI – Confidence Interval).

Рассчитывали отношение шансов (Odds Ratio, OR). С помощью пропорциональной модели Кокса определяли степень влияния факторов на исход заболевания (Hazard Ratio, HR) и были рассчитаны 95% доверительные интервалы (CI).

Дискриминационная способность и достоверность прогностических возможностей факторов риска развития летального исхода, а также точка отсечения, чувствительность и специфичность для каждого фактора риска оценены с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic). Статистически значимым считали различие при  $p$  менее 0,05.

### **ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА**

#### **3.1 Обоснование**

Предполагаемая роль синдрома выброса цитокинов в патогенезе тяжелого поражения легких и других органов при COVID-19 послужила основанием для изучения эффективности различных антицитокиновых средств, в том числе ингибиторов ИЛ-6 [25]. Пациентам с тяжелым течением COVID-19, особенно тем, которым требуется высокопоточная назальная оксигенация, неинвазивная или инвазивная вентиляция легких, скорее всего, лечение тоцилизумабом будет эффективно. Однако, пациенты с нетяжелым течением COVID-19, но с дисфункцией органов и пациенты с сопутствующими бактериальными или грибковыми инфекциями с меньшей вероятностью получают пользу от тоцилизумаба и аналогов, их использование может быть опасно [232]. Результаты терапии у пациентов с COVID-19 могут зависеть от сроков введения противовоспалительных препаратов [397]. Маркером для определения оптимального времени начала лечения предлагается время до клинического ухудшения [232], точные критерии которого так и не определены.

*Цель данного исследования* – оценка эффективности назначения тоцилизумаба в разные сроки от начала системного воспаления у пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией, получающих терапию согласно временным методическими рекомендациям Министерства Здравоохранения РФ.

#### **3.2 Общая характеристика обследованных пациентов**

Средний возраст больных составил 57 [48-66] лет, средний индекс массы тела повышенный 28,1 [25,4-32] кг/ м<sup>2</sup>. Пациенты поступили в стационар на 3-16 сутки

от манифестации заболевания на фоне резкого ухудшения состояния. У 65,5% пациентов было поражение легких 25-50% по данным компьютерной томографии. У 93% были подтверждены данные о наличии SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Многие больные имели сопутствующие заболевания — ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, сахарный диабет и т.д. Основные характеристики пациентов представлены в Таблице 1.

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

Показатель	n=163	≤ 7 дней, n=61	≥8 дней, n=102	P между группами
Возраст, лет	57 [48-66]	57 [47-68]	58 [48-66]	0,844
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,1 [25,4-32]	29,8 [26,1-32,4]	27,8 [25-31,6]	0,190
Мужчины, n (%)	91 (55,8)	34 (55,7)	57 (55,9)	0,986
КТ, % поражения легких	35 [24-47]	32 [22-43]	35,5 [25-48,5]	0,075
КТ-1	37 (22,7)	17 (27,9)	20 (19,6)	
КТ-2	93 (57)	33 (54)	60 (58,8)	
КТ-3	29 (17,8)	9 (14,8)	20 (19,6)	
КТ-4	4 (2,5)	2 (3,3)	2 (2)	
ИБС, n (%)	68 (41,7)	28 (46)	40 (39)	0,402
АГ, n (%)	94 (57,7)	36 (59)	58 (56,9)	0,788
ХБП, n (%)	17 (10,4)	3 (4,9)	14 (13,7)	0,111
Сахарный диабет, n (%)	31 (19)	14 (23)	17 (16,7)	0,323
Заболевания легких, n (%)	14 (8,6)	4 (6,6)	10 (9,8)	0,573
Тромбоз коронарной/сонной артерий в анамнезе, n (%)	11 (6,7)	6 (9,8)	5 (4,9)	0,333
Онкологические заболевания, n (%)	9 (5,5)	1 (1,6)	8 (7,8)	0,177
Заболевания ЖКТ, n (%)	15 (9,2)	7 (11,5)	8 (7,8)	0,577
Примечание: КТ – компьютерная томография; ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или $\chi^2$ и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.				

### 3.3 Оценка эффективности терапии в зависимости от времени назначения тоцилизумаба

Клинические показатели состояния пациентов в зависимости от времени назначения тоцилизумаба представлены в Таблице 2. Летальность в группах

раннего и позднего назначения тоцилизумаба была одинаковой, а продолжительность госпитализации была значимо ниже в группе раннего назначения препарата (10,0 против 13,5 дней,  $p=0,020$ ) (Таблица 2). В данной таблице также представлена внутригрупповая динамика состояния пациентов, которая показала статистически значимое улучшение состояния пациентов в течение трех и семи дней после приема препарата.

Таблица 2 – Клинические показатели пациентов в зависимости от времени назначения тоцилизумаба

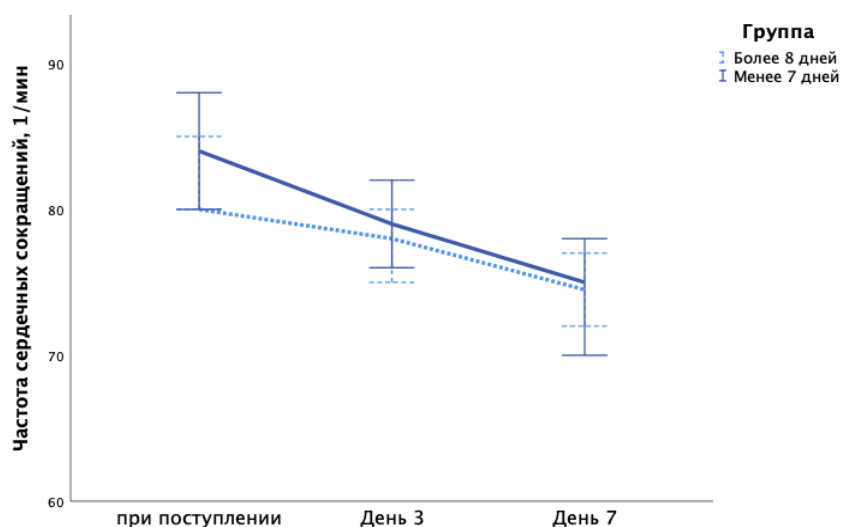
Показатель	n=163	≤ 7 дней, n=61	≥8 дней, n=102	P между группами
От начала заболевания до госпитализации, дни	8 [6,25-11]	6 [5-7]	10 [9-11]	0,001
От госпитализации до введения Тоц, дни	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-2]	1,000
Длительность госпитализации, дни	12 [9-17]	10 [8,5-15]	13,5 [10-18]	0,020
NEWS2 баллы при поступлении	6 [4-7]	6 [4,5-7]	6 [4-7]	0,429
NEWS2 баллы перед введением Тоц	7 [6-8]	6 [5,5-8] $p=0,005^*$	7 [6-8] $p=0,005^*$	0,154
NEWS2, баллы, день 3	6 [3-7]	6 [3-7] $p=0,001^*$	6 [3-7] $p=0,001^*$	0,380
NEWS2, баллы, день 7	2 [0-6]	2 [0-6] $p=0,001^*$	2,5 [0-6] $p=0,001^*$	0,530
ЧСС при поступлении, уд/мин	82 [78-90]	84 [80-90]	81 [78-90]	0,460
ЧСС, уд/мин, день 3	78 [72-84]	79 [74-85] $p=0,008^*$	78 [72-82] $p=0,001^*$	0,364
ЧСС, уд/мин, день 7	75 [68-80]	74 [65-80] $p=0,008^*$	75 [70-79] $p=0,001^*$	0,968
ЧДД 1/мин при поступлении	23 [22-24]	23 [22-24]	23 [22-24]	0,813
ЧДД, 1/мин, день 3	22 [20-23]	22 [20-23] $p=0,001^*$	22 [20-24] $p=0,001^*$	0,436
ЧДД, 1/мин, день 7	21 [18-22]	20 [18-22] $p=0,001^*$	21 [19-22] $p=0,001^*$	0,380
Температура (при поступлении), градус Цельсия	37,7 [37-38,5]	37,6 [37-38,5]	37,7 [36,8-38,4]	0,454
Температура, градус Цельсия (день 3, 7)	36,6 [36,6 - 36,6]	36,6 [36,6 - 36,6]	36,6 [36,6 - 36,6]	0,721
СРАР (при поступлении), n (%)	5 (3)	1 (1,6)	4 (3,9)	0,651
СРАР (день 3), n (%)	16 (9,8)	7 (11,5)	9 (8,8)	0,596
СРАР (день 7), n (%)	19 (11,7)	6 (9,8)	13 (12,7)	0,623
SpO <sub>2</sub> на воздухе % (при поступлении)	92 [90-93]	92 [90-94]	91 [90-93]	0,083

## Продолжение Таблицы 2

SpO <sub>2</sub> на воздухе % (день 3)	92 [88-94]	93 [88-94] p=0,447*	92 [88-94] p=0,580	0,605
SpO <sub>2</sub> на воздухе %(день 7)	95 [92-96]	95 [92-96] p=0,004*	94 [92-96] p=0,001*	0,657
Кислород, л/мин (день 3), n=152	4 [2-7]	4 [2-7]	4 [3-7]	0,668
Кислород, л/мин (день 7), n=150	0 [0-5]	0 [0-5]	0 [0-4]	0,770
КТ 7 день, % поражения легких	30 [22-45]	32 [22-41] p=0,503*	30 [22-45] p=0,002*	0,701
Дельта КТ (день 1-7) %	-5 [-13 – 4]	-4 [-11 – 9,5]	-7,5 [-13 – 2,3]	0,083
Летальность, n (%)	11 (6,7)	5 (8,2)	6 (5,9)	0,748

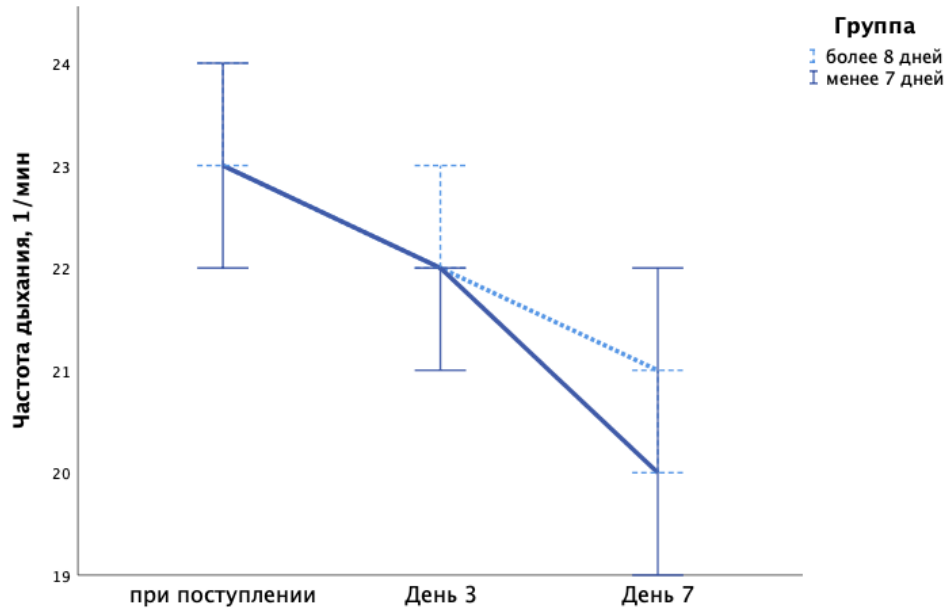
Примечание: NEWS2 (National Early Warning Score) – шкала раннего реагирования; КТ – компьютерная томография; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й процентиля), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или  $\chi^2$  и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных. P\* – рассчитано методом Вилкоксона в динамике от предыдущего значения.

Пациенты групп раннего и позднего назначения тоцилизумаба отличались внутригрупповой динамикой по показателям ЧСС, ЧДД, по шкале NEWS2, по КТ-картине, уровню насыщения гемоглобина кислородом по пульсоксиметру (Рисунки 2–6), тогда как между группами отличия не достигли статистической значимости.



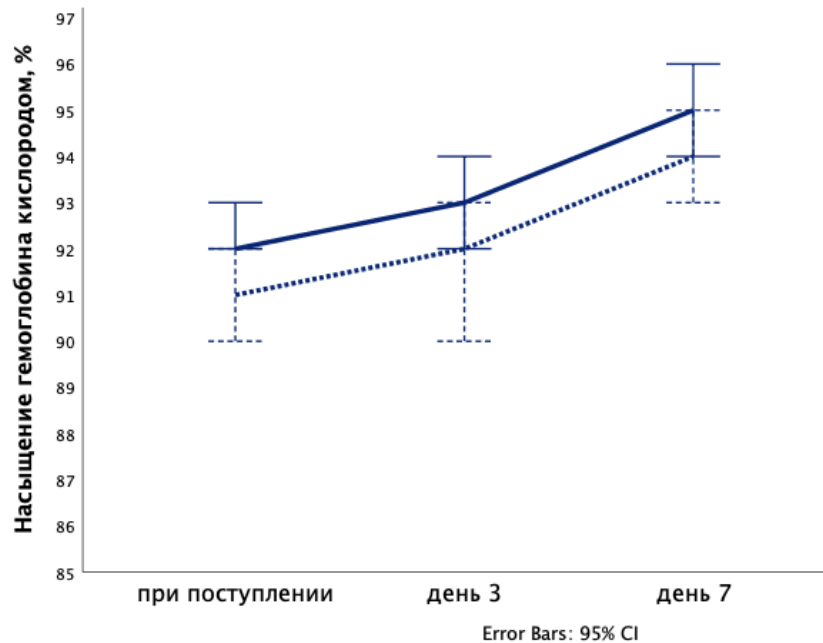
Примечание: Сплошная линия – группа раннего назначения тоцилизумаба (менее 7 дней), пунктирная линия – группа позднего назначения тоцилизумаба (более 8 дней). Данные представлены в 1/мин, усы – 95% доверительный интервал.

Рисунок 2 – Динамика ЧСС в зависимости от времени назначения тоцилизумаба в первые семь дней лечения



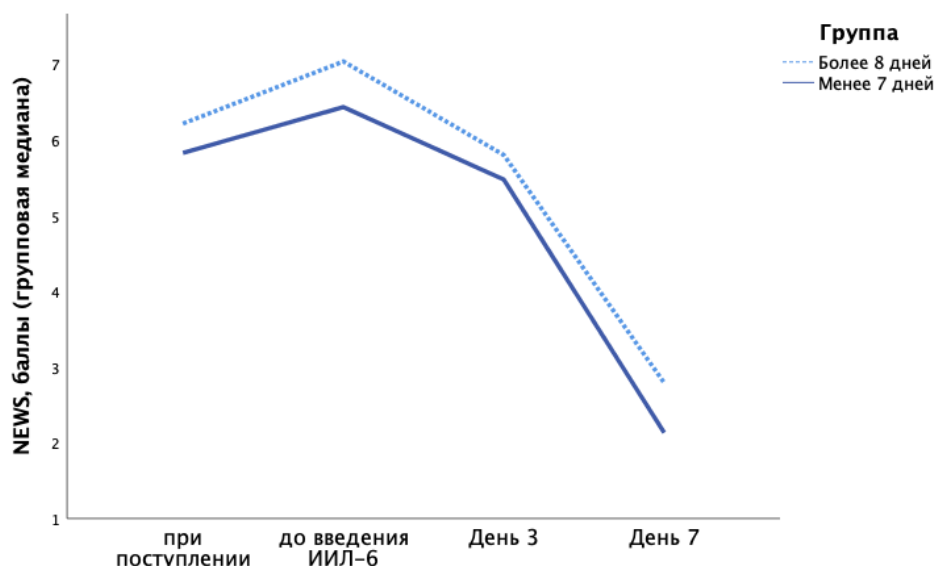
Примечание: Сплошная линия – группа раннего назначения тоцилизумаба (менее 7 дней), пунктирная линия – группа позднего назначения тоцилизумаба (более 8 дней). Данные представлены в 1/мин, усы – 95% доверительный интервал.

Рисунок 3 – Динамика ЧДД в зависимости от времени назначения тоцилизумаба в первые семь дней лечения



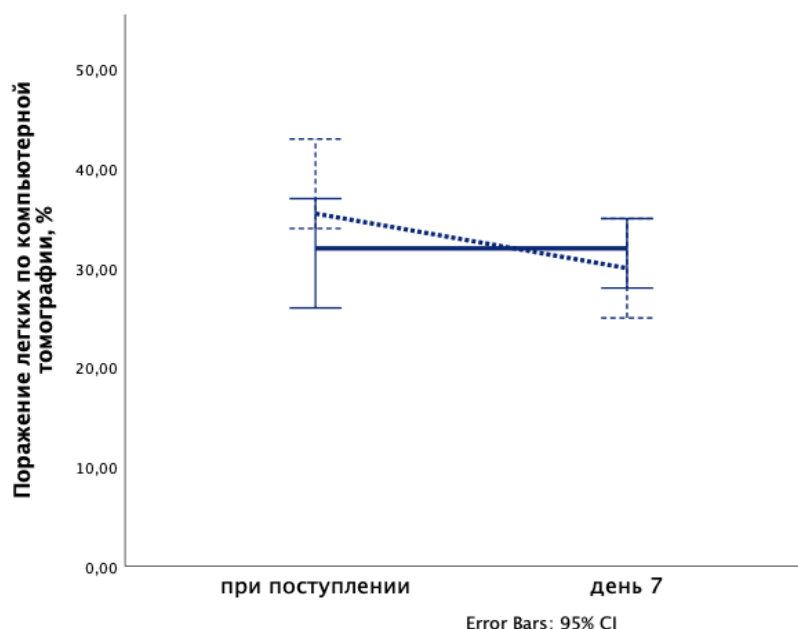
Примечание: Сплошная линия – группа раннего назначения тоцилизумаба (менее 7 дней), пунктирная линия – группа позднего назначения тоцилизумаба (более 8 дней). Данные представлены в %, усы – 95% доверительный интервал.

Рисунок 4 – Динамика насыщения гемоглобина кислородом по пульсоксиметру в зависимости от времени назначения тоцилизумаба в первые семь дней лечения



Примечание: Сплошная линия – группа раннего назначения тоцилизумаба (менее 7 дней), пунктирная линия – группа позднего назначения тоцилизумаба (более 8 дней). Данные представлены в баллах.

Рисунок 5 – Динамика оценки пациентов по шкале NEWS2 в зависимости от времени назначения тоцилизумаба (ИИЛ-6 – ингибитор интерлейкина б) в первые семь дней лечения



Примечание: Сплошная линия – группа раннего назначения тоцилизумаба (менее 7 дней), пунктирная линия – группа позднего назначения тоцилизумаба (более 8 дней). Данные представлены в %, усы – 95% доверительный интервал.

Рисунок 6 – Динамика объема поражения легких по данным компьютерной томографии в зависимости от времени назначения тоцилизумаба в первые семь дней лечения

Лабораторные показатели пациентов в зависимости от времени назначения тоцилизумаба представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Лабораторные показатели пациентов в зависимости от срока назначения тоцилизумаба

Показатель	n=163	≤ 7 дней, n=61	≥8 дней, n=102	P между группами
Лейкоциты, тыс/мкл (при поступлении)	5,7 [4,2-8,7]	5 [3,9-7,1]	6,3 [4,3-8,9]	0,021
Лейкоциты, тыс/мкл (день 3)	8,6 [5,7-11]	7,62 [5-9,6] p=0,004*	9 [6-12] p=0,001*	0,026
Лейкоциты, тыс/мкл (день 7)	10 [7,8-12,8]	10 [7,2-11,6] p=0,001*	10,2 [8,1-13,5] p=0,001*	0,130
Лимфоциты, тыс/мкл (при поступлении)	0,9 [0,6-1,2]	1 [0,6-1,2]	0,88 [0,6-1,2]	0,659
Лимфоциты, тыс/мкл (день 3)	1 [0,7-1,5]	1 [0,62-1,58] p=0,388*	1 [0,7-1,4] p=0,202*	0,683
Лимфоциты, тыс/мкл (день 7)	1,5 [1-2,24]	1,5 [0,9-2,1] p=0,001*	1,5 [1,1-2,3] p=0,001*	0,436
Тромбоциты, тыс/мкл (при поступлении)	162 [137-206]	158 [123-197] p=0,001*	170 [142-217]	0,034
Тромбоциты, тыс/мкл, (день 3)	224 [175-275]	212 [171-246] p=0,001*	241 [183-289] p=0,001*	0,041
Тромбоциты, тыс/мкл, (день 7)	264 [185-326]	256 [172-292] p=0,008*	270 [191-350] p=0,022*	0,281
С-реактивный белок, mg/L (при поступлении)	61 [30-102]	61 [36-106]	61 [30-99]	0,537
С-реактивный белок, mg/L (день 3)	8 [4-20]	8 [5-25] p=0,001*	7,7 [3,8-18] p=0,001*	0,541
С-реактивный белок, mg/L (день 7)	2 [0,79-4]	2 [0,88-4,1] p=0,001*	2 [0,72-3,4] p=0,001*	0,855
D-димер, µg/mL (при поступлении)	0,66 [0,26-1,15]	1 [0,9-1,12]	0,54 [0,17-1,05]	0,112
D-димер, µg/mL (день 3)	1,07 [0,58-5,14]	0,65 [0,38-2,37] p=0,317*	2,66 [0,79-2,89] p=0,180*	0,200
D-димер, µg/mL (день 7)	1,26 [0,5-1,5]	1,3 [0,5-1,5] p=0,718*	1,26 [0,5-1,43] p=0,317*	0,847
ЛДГ (при поступлении), ед/л	537 [435-646]	438 [390-561]	568 [476-665]	0,048
ЛДГ, ед/л (день 3)	584 [457-723]	567 [457-702] p=0,170*	613 [457-742] p=0,166*	0,478
ЛДГ, ед/л (день 7)	526 [429-707]	529 [442-607] p=0,981*	520 [425-765] p=0,041*	0,671
ИЛ-6 при поступлении, pg/ml	38,8 [13,4-156]	183 [50-797]	36,5 [9,4-40]	0,073
ИЛ-6, pg/ml день 3	164 [15-254]	215 [19-285] p=0,317*	118 [11-267] p=0,655*	0,750

## Продолжение Таблицы 3

ИЛ-6, pg/ml день 7	237 [48-1566]	53 [22-5474] p=0,317*	353 [99-2115] p=1,000*	0,413
Ферритин при поступлении µg/L	396 [309-776]	409 [346-589]	392 [295-919]	0,934
Ферритин, день 3 µg/L	482 [312- 750]	475 [271-585] p=0,374*	482 [316-850] p=0,308*	0,607
Ферритин, день 7 µg/L	458 [308-767]	408 [253-598] p=0,248*	569 [339-915] p=0,243*	0,106
Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ИЛ-6 – интерлейкин 6. Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля). Р между группами рассчитано методом Манна-Уитни. Р* – методом Вилкоксона от предыдущего значения.				

На 3-й день терапии в обеих группах нормализовалась температура тела, уровень СРБ значительно снизился, а уровень тромбоцитов увеличился, уровень лейкоцитов вырос, однако не превышал референсных значений, к седьмому дню нормализовался уровень лимфоцитов (Рисунок 7). При поступлении уровень ЛДГ в группе позднего назначения препарата был значимо выше, на третий день различий между группами уже не было, но длительно сохранялся уровень в два раза выше нормы.

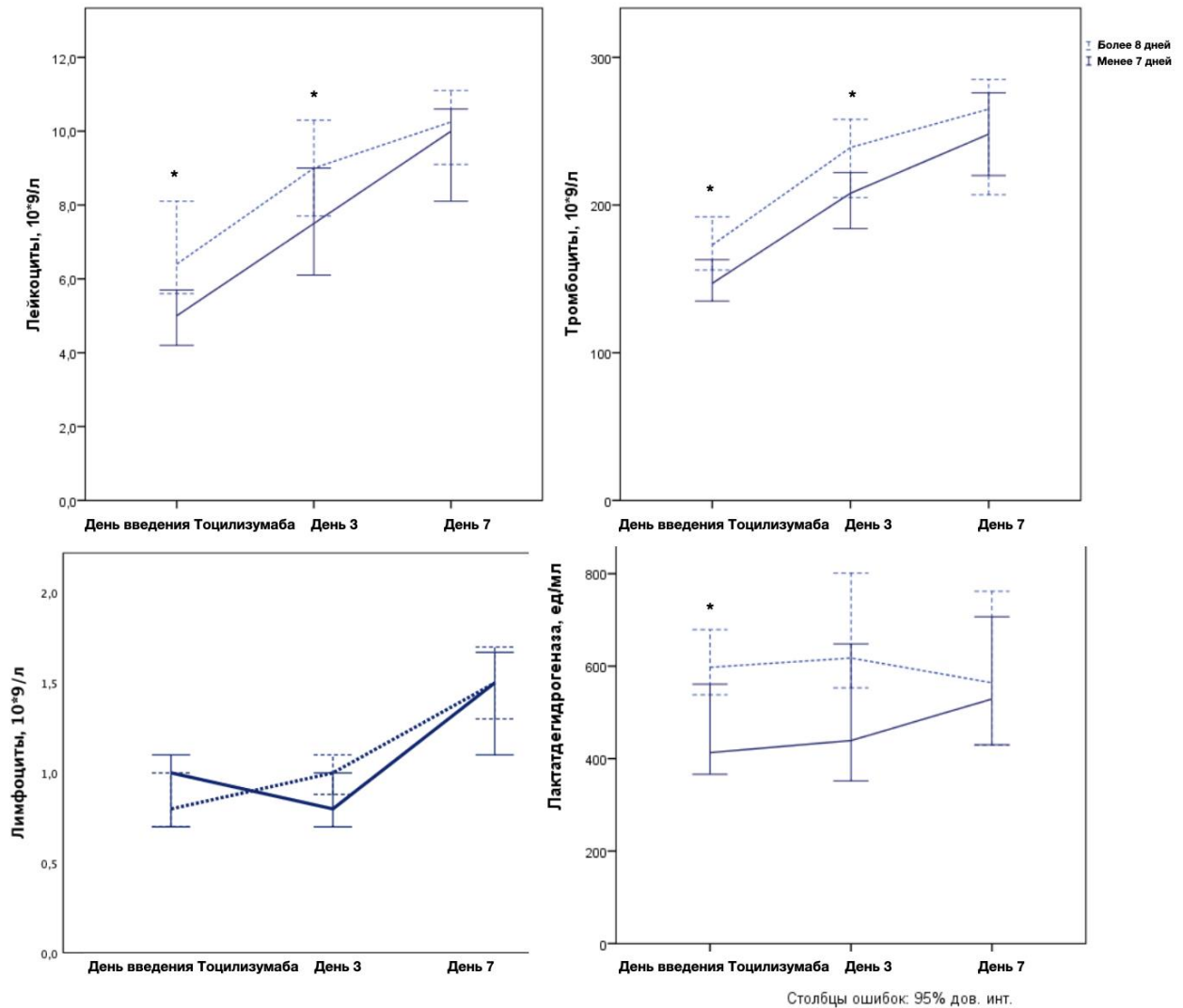


Рисунок 7 – Лабораторные показатели в зависимости от времени назначения тоцилизумаба в первые семь дней лечения. Данные представлены в виде медиан и 95% доверительного интервала (\* $p < 0,05$  между группами)

### 3.3.1 Корреляционный анализ данных в зависимости от анамнеза и исхода заболевания

В корреляционном анализе СРАР терапия в любое время лечения показала умеренную прямую связь с летальностью ( $r = 0,519$ ,  $p = 0,001$ ). СРАР терапия на 7 день после введения Тоцилизумаба слабо положительно коррелировала с наличием в анамнезе ИБС, ХБП, онкологического заболевания ( $r = 0,178$ ,  $p = 0,023$ ). КТ картина при поступлении в стационар слабо положительно коррелировала с летальностью ( $r = 0,245$ ,  $p = 0,002$ ). Летальный исход заболевания слабо положительно коррелировал с ИБС в анамнезе ( $r = 0,318$ ,  $p = 0,001$ ).

Возраст умеренно или слабо положительно коррелировал с ИБС ( $p=0,389$ ,  $p=0,001$ ), АГ ( $p=0,597$ ,  $p=0,001$ ), ХБП ( $p=0,177$ ,  $p=0,024$ ), патологией легких ( $p=0,164$ ,  $p=0,036$ ), летальностью ( $p=0,253$ ,  $p=0,001$ ).

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

Значимое улучшение состояния отмечено у пациентов, получивших тоцилизумаб в первые 7 дней после начала заболевания (Рисунок 8): ниже вероятность необходимости СРАР терапии через 3 дня после применения тоцилизумаба (HR 0,129 (0,039-0,430),  $p=0,001$ ) (Рисунок 9); выше вероятность снижения объема поражения легких по КТ > 25% через неделю после применения тоцилизумаба (HR 1,065 (1,036-1,093),  $p=0,001$ ), (Рисунок 10); ниже вероятность насыщения гемоглобина кислородом < 92% на 3 день (HR 0,807 (0,750-0,869),  $p=0,001$ ) и 7 день (HR 0,825 (0,772-0,883),  $p=0,001$ ) (Рисунок 11).

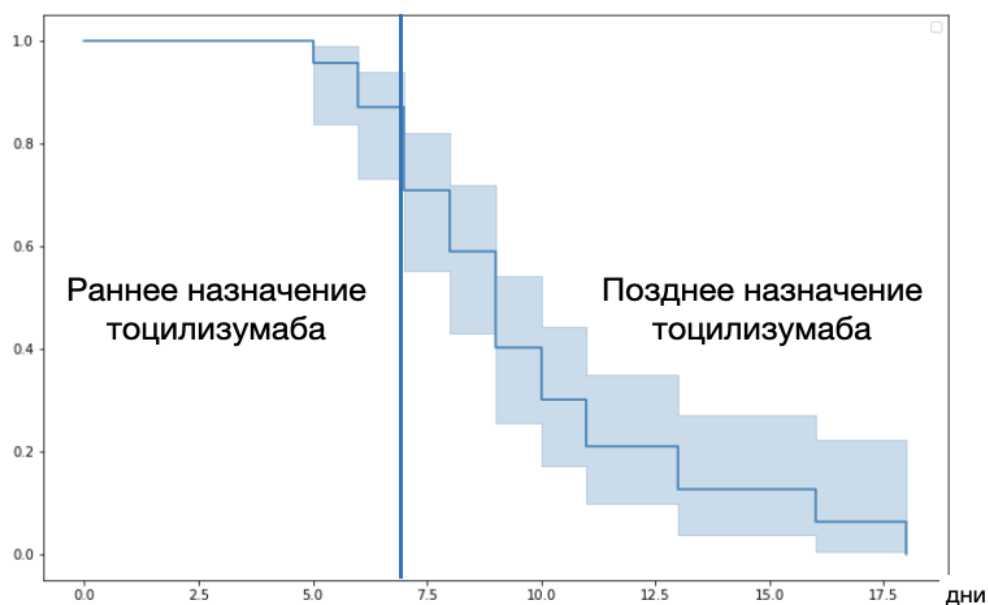


Рисунок 8 – Кривая Каплана-Мейера в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба. По оси x – дни от начала заболевания, по оси y – вероятность события. Вероятность отсутствия необходимости СРАР терапии через 3 дня после применения тоцилизумаба. Синей линией указана вероятность события, голубым 95% доверительный интервал

Разница объема поражения легких через 7 дней после тоцилизумаба

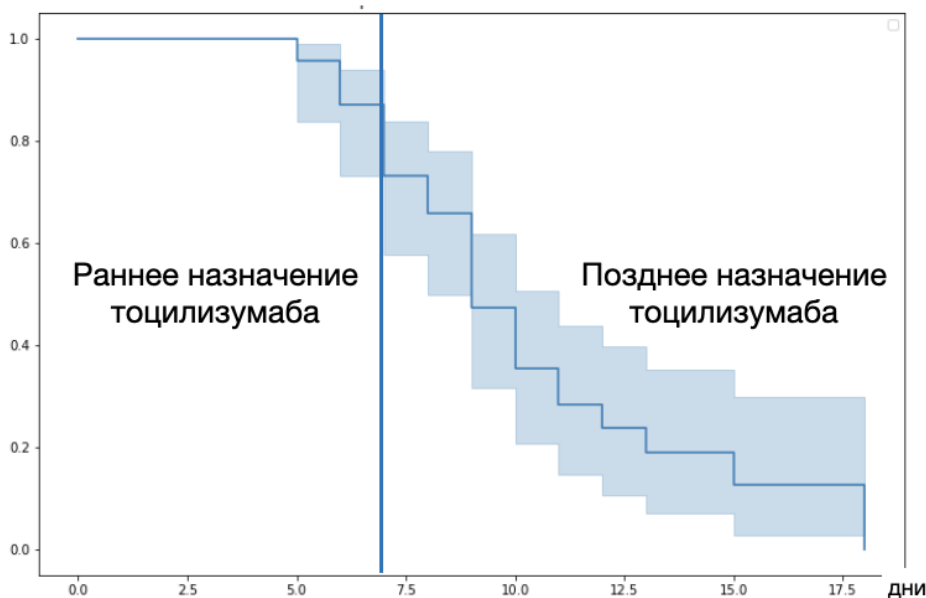


Рисунок 9 – Кривая Каплана-Мейера в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба. По оси x – дни от начала заболевания, по оси y – вероятность события. Вероятность изменения КТ-картины более, чем на 25% через неделю после применения тоцилизумаба. Синей линией указана вероятность события, голубым 95% доверительный интервал

Сатурация выше 92% через 3 дня после тоцилизумаба

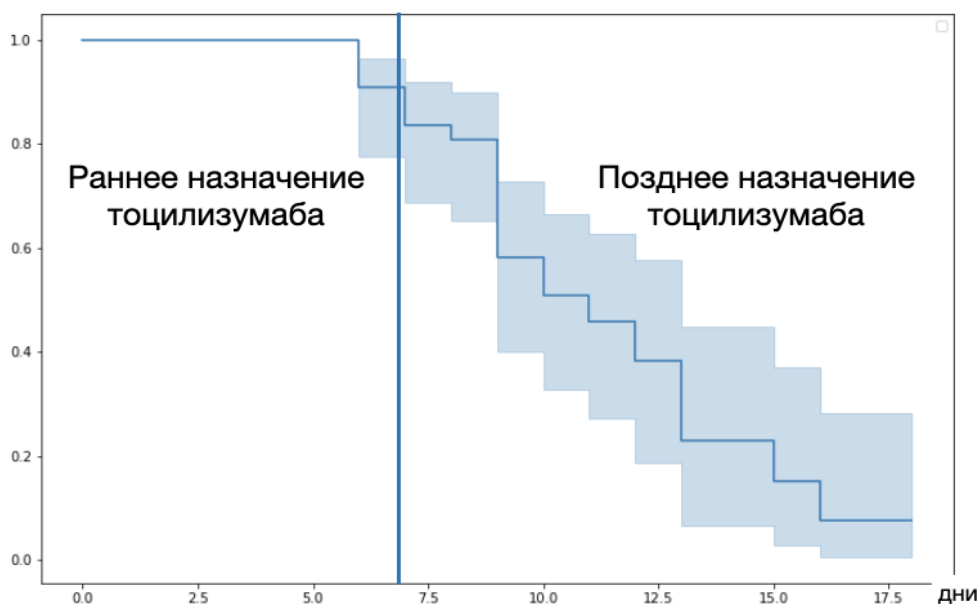


Рисунок 10 – Кривая Каплана-Мейера в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба. По оси x – дни от начала заболевания, по оси y – вероятность события. Насыщение гемоглобина кислородом более 92% на воздухе на 3 день после применения тоцилизумаба. Синей линией указана вероятность события, голубым 95% доверительный интервал

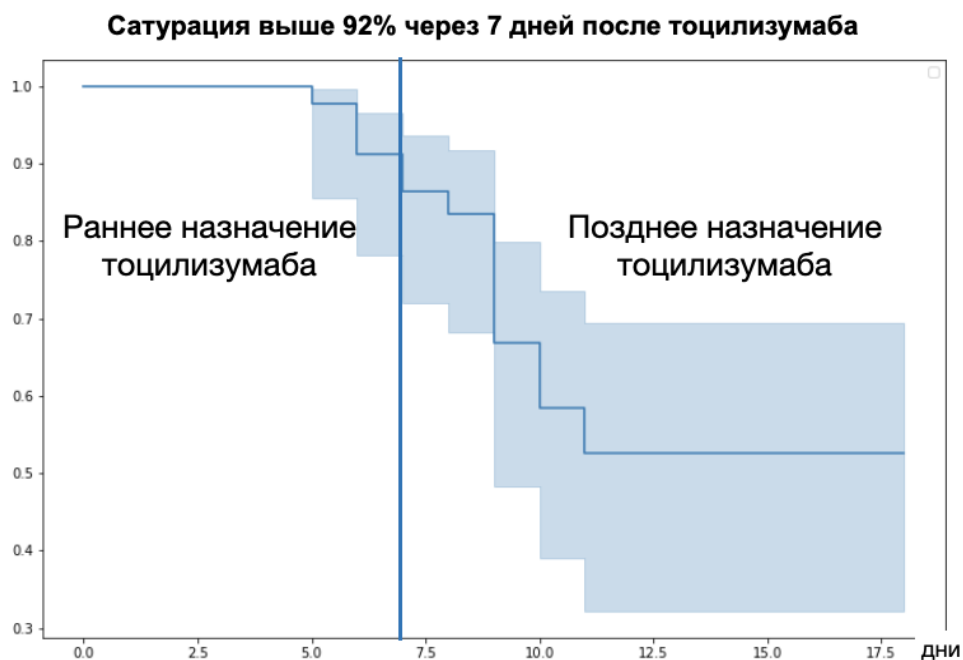


Рисунок 11 – Кривая Каплана-Мейера в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба. По оси x – дни от начала заболевания, по оси y – вероятность события. Насыщение гемоглобина кислородом более 92% на воздухе на 7 день после применения тоцилизумаба. Синей линией указана вероятность события, голубым 95% доверительный интервал

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

В группе позднего назначения тоцилизумаба длительность нахождения в стационаре была выше, чем при раннем назначении препарата (Рисунок 12). С каждым днем задержки терапии выживаемость снижалась (HR 1,09 (1,009-1,173),  $p=0,029$ ).

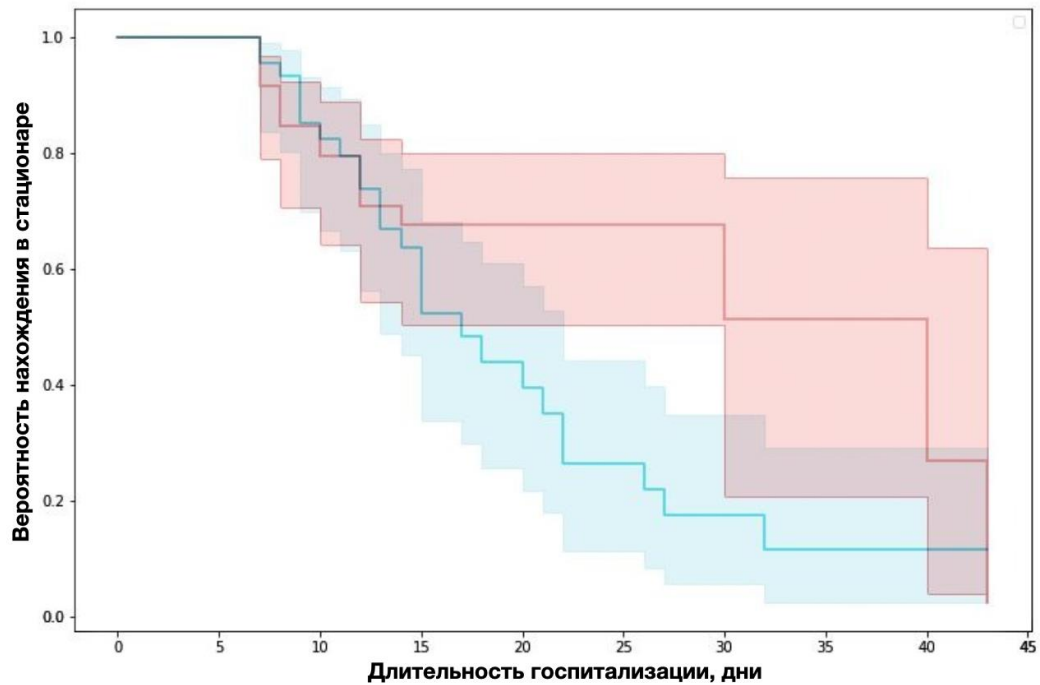


Рисунок 12 – Тест Нельсона – Аалена для длительности лечения при назначении тоцилизумаба менее или более 7 дней от начала заболевания. Длительность нахождения в стационаре меньше при раннем назначении Тоцилизумаба. Красная линия – группа «позднего» назначения тоцилизумаба, зеленая линия – группа «раннего» назначения тоцилизумаба, голубым и розовым обозначены 95% доверительные интервалы для каждой группы

### 3.4 Основные характеристики пациентов в зависимости от исхода заболевания

Общая летальность среди обследованных больных составила 6,7% (11 больных). Летальность в группах в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба значимо не отличалась ( $p=0,839$ ) (Рисунок 13).

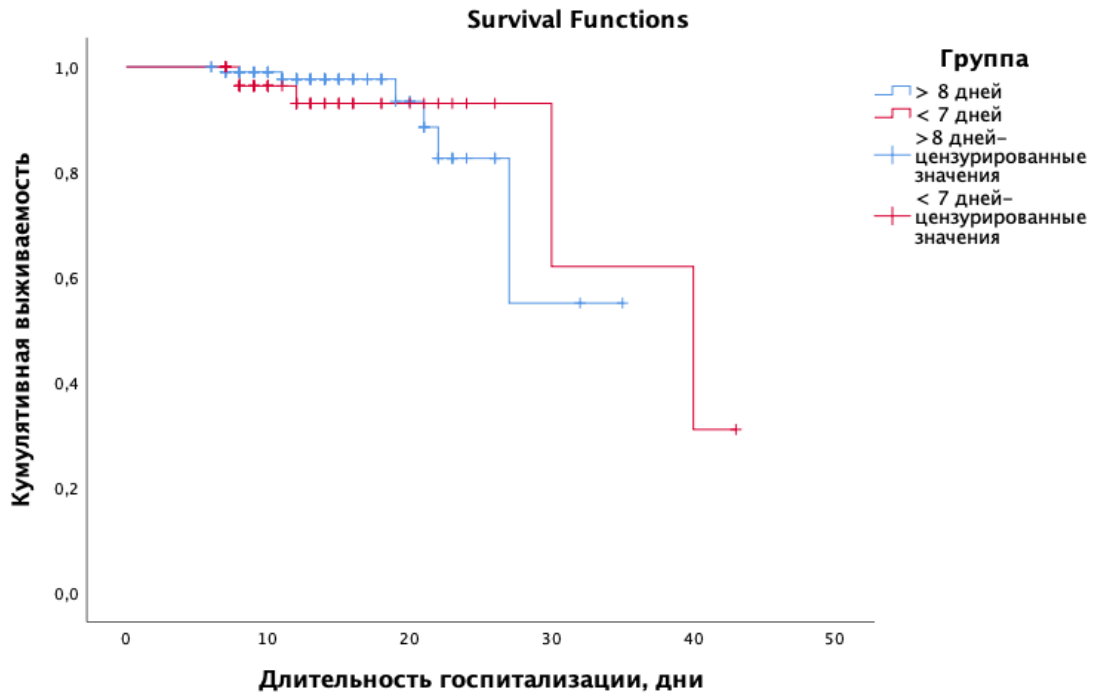


Рисунок 13 – Кривые Каплана-Мейера в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба. По оси x – длительность госпитализации, по оси y – вероятность летального исхода,  $p=0,839$  (лог-ранк тест)

Кумулятивный риск неблагоприятного исхода (смерть, необходимость инвазивной респираторной поддержки) тем выше, чем позднее назначен тоцилизумаб. При необходимости в СРАР терапии на 3 день после введения тоцилизумаба каждый день задержки назначения препарата увеличивал риск неблагоприятного исхода в 18 раз (HR 18,24 (5,328-62,438),  $p=0,001$ ) (Рисунок 14).

Основные клинико-демографические и инструментальные характеристики пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания представлены в Таблице 4. Одним из основных факторов летальности был возраст пациентов, умершие значительно старше выживших 71 [63-74] и 57 [46-65] лет, соответственно. Также процент поражения легочной ткани был в два раза выше у умерших пациентов, чем у выживших (62 [35-73] и 34 [23-45]%, соответственно).

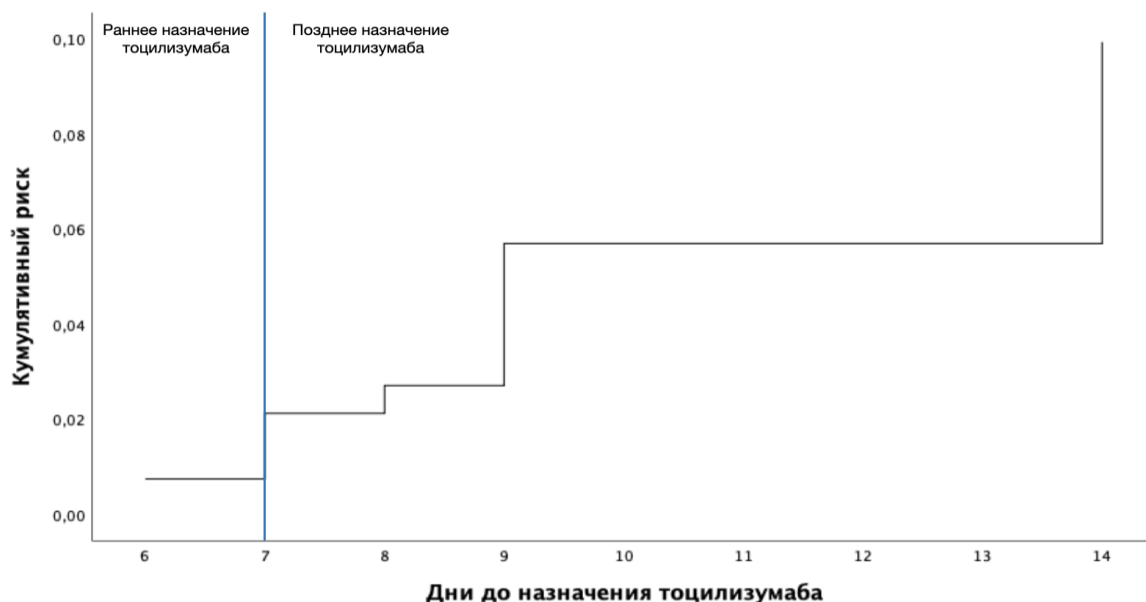


Рисунок 14 – Кумулятивный риск неблагоприятного исхода (смерть, необходимость инвазивной респираторной поддержки) тем выше, чем позже назначен тоцилизумаб при необходимости в СРАР терапии на 3 день после введения препарата

Таблица 4 – Основные клиничко-демографические и инструментальные характеристики пациентов в зависимости от исхода заболевания (n=163)

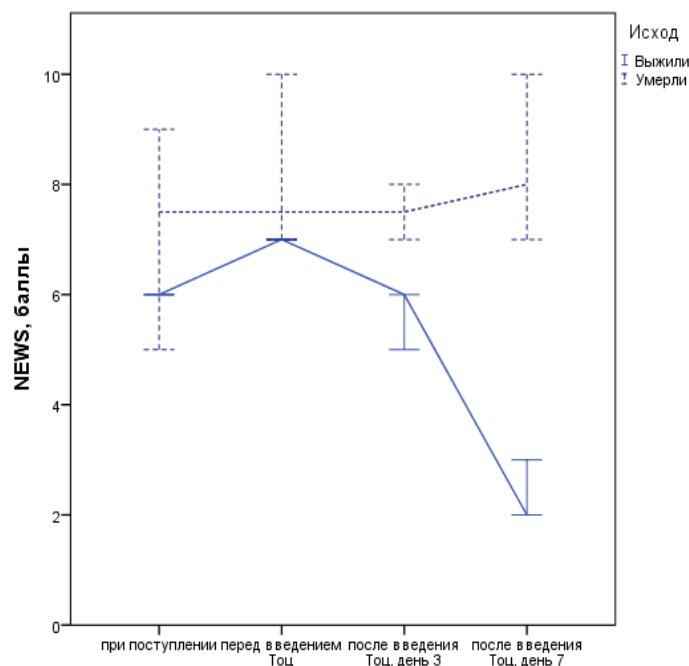
	Умерли, n=11	Выжили, n=152	P
Возраст, лет	71 [63-74]	57 [46-65]	0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,9 [27-40]	28 [25-31,6]	0,190
Мужчины, n (%)	7 (63,6)	84 (55,3)	0,589
КТ, % поражения легких	62 [35-73]	34 [23-45]	0,001
КТ-1	0	37 (24,3)	0,001
КТ-2	5 (45,5)	88 (57,9)	
КТ-3	4 (36,4)	25 (16,4)	
КТ-4	2 (18,2)	2 (1,3)	
ИБС, n (%)	11 (100)	57 (37,5)	0,001
АГ, n (%)	11 (100)	83 (54,6)	0,003
ХБП, n (%)	3 (27,3)	14 (9,2)	0,058
Сахарный диабет, n (%)	2 (18,2)	29 (19)	0,942
Заболевания легких, n (%)	3 (27,3)	11 (7,2)	0,055
NEWS2 баллы при поступлении	7 [6-8]	6 [4-7]	0,011
NEWS2 баллы перед введением тоцилизумаба	8 [7-9]	7 [6-8]	0,011
NEWS2, баллы, день 3	8 [7-8]	6 [3-7]	0,001
NEWS2, баллы, день 7	8 [7,8-9,3]	2 [0-5]	0,001
ЧСС, уд/мин, день 7	88 [67-95]	74 [68-79]	0,021
ЧДД, л/мин, день 3	24 [23-26]	22 [20-23]	0,001
ЧДД, л/мин, день 7	26 [24-26]	20 [18-22]	0,001
СРАР (день 3), n (%)	7 (63,6)	9 (5,9)	0,001
СРАР (день 7), n (%)	8 (72,7)	11 (7,2)	0,001

## Продолжение Таблицы 4

SpO <sub>2</sub> на воздухе % (при поступлении)	87 [85-91]	92 [90-93]	0,003
SpO <sub>2</sub> на воздухе % (день 3)	80 [73-85]	93 [89-94]	0,001
SpO <sub>2</sub> на воздухе %(день 7)	72,5 [65-77]	95 [92-96]	0,001
Кислород, л/мин (день 3), n=152	12 [10-85]	4 [2-6]	0,001
КТ 7 день, % поражения легких	83 [74-87] p=0,008*	30 [22-40] p=0,001*	0,001
Дельта КТ (день 1-7) %	31 [9 – 39]	-5,5 [-13 – 1]	0,001

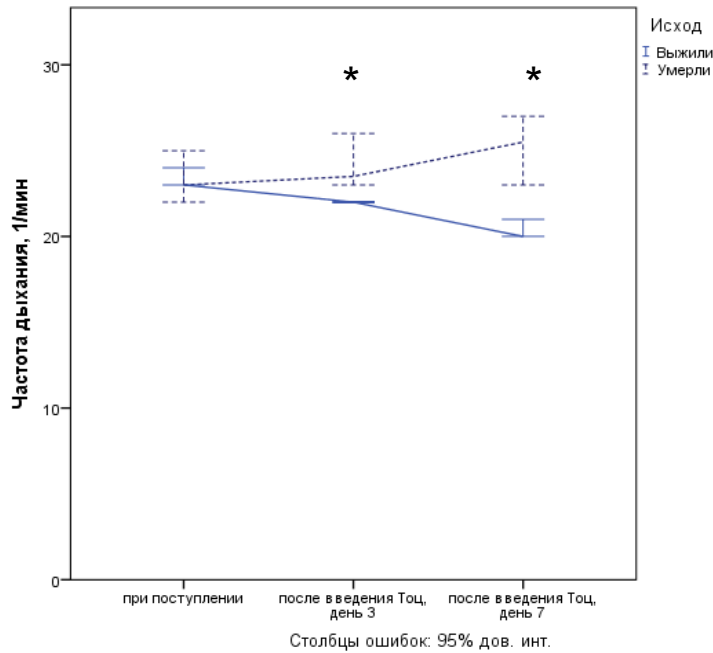
Примечание: КТ – компьютерная томография; ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или  $\chi^2$  и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных. P\* – рассчитано методом Вилкоксона в динамике от предыдущего значения.

Умершие пациенты характеризовались высокой коморбидностью и тяжестью состояния при поступлении, а также отрицательной динамикой ЧСС, по шкале NEWS2 (Рисунок 15), ЧДД (Рисунок 16), уровню насыщения гемоглобина кислородом по пульсоксиметру (Рисунок 17) и по КТ-картине (Рисунок 18), необходимости в респираторной поддержке к третьему и седьмому дням терапии.



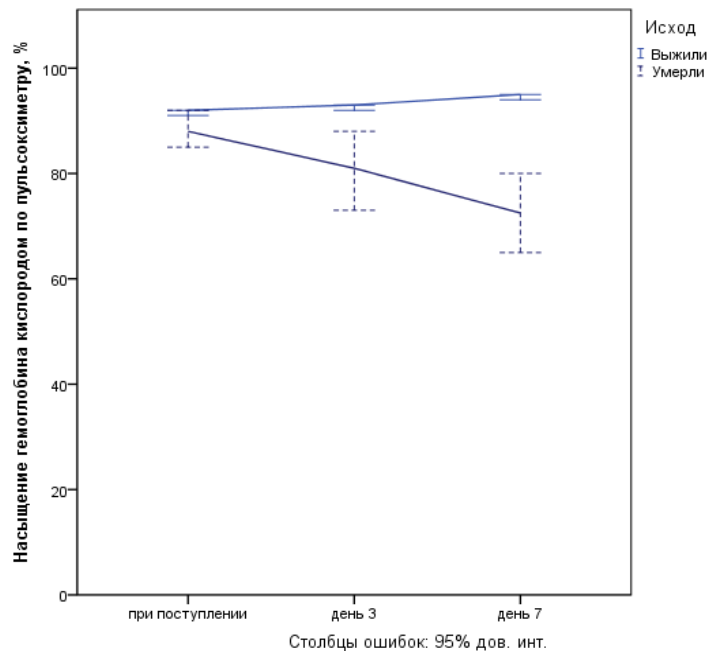
Примечание: Сплошная линия – выжившие пациенты, пунктирная линия – умершие пациенты. Данные представлены в баллах, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами).

Рисунок 15 – Динамика оценки по шкале NEWS2 в зависимости от исхода заболевания



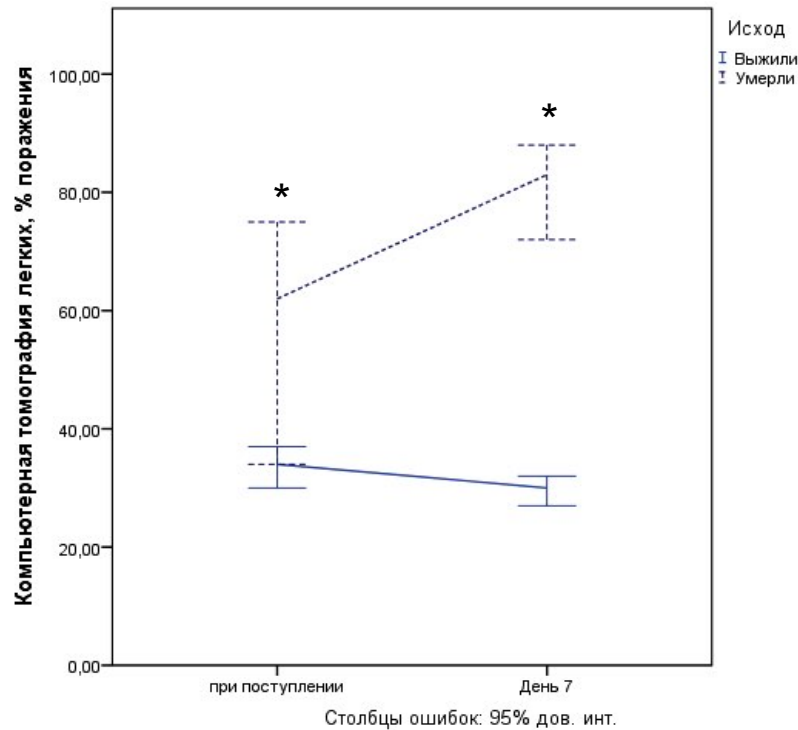
Примечание: Сплошная линия – выжившие пациенты, пунктирная линия – умершие пациенты. Данные представлены в 1/мин, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами).

Рисунок 16 – Динамика ЧДД в зависимости от исхода заболевания



Примечание: Сплошная линия – выжившие пациенты, пунктирная линия – умершие пациенты. Данные представлены в %, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами).

Рисунок 17 – Динамика насыщения гемоглобина кислородом по пульсоксиметру в зависимости от исхода заболевания



Примечание: Сплошная линия – выжившие пациенты, пунктирная линия – умершие пациенты. Данные представлены в %, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами).

Рисунок 18 – Динамика объема поражения легких по данным компьютерной томографии в зависимости от исхода заболевания

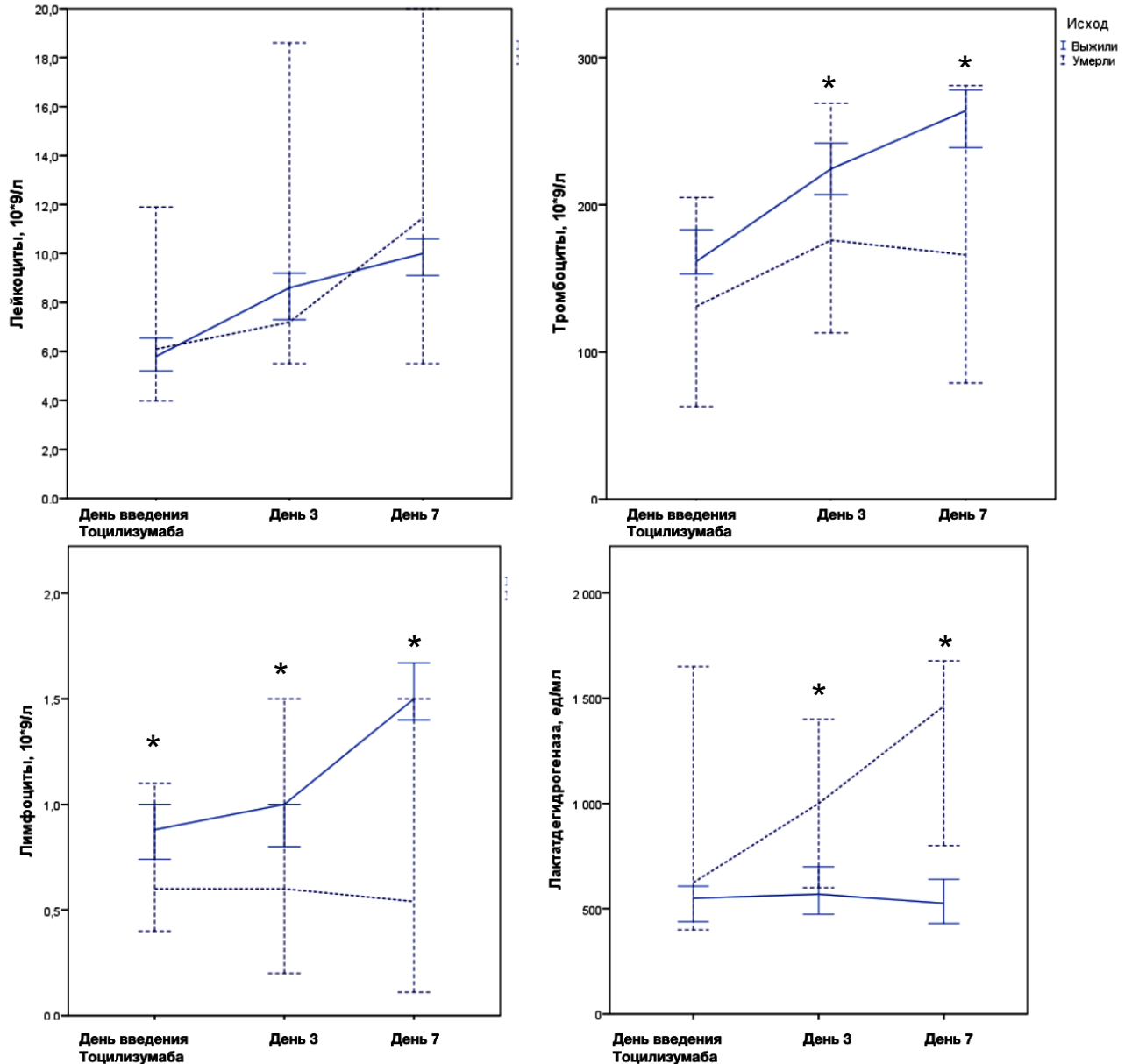
Лабораторные показатели пациентов в зависимости от исхода заболевания представлены в Таблице 5. Уровень лейкоцитов в течение семи дней не имел статистически значимых отличий между выжившими и умершими пациентами, однако была отмечена значимая динамика в данных группах пациентов. Так, у выживших пациентов наблюдали значимый рост лейкоцитов уже на третий день от начала терапии, который сохранялся до седьмого дня. У умерших пациентов рост уровня лейкоцитов происходил только к седьмому дню лечения. Умершие пациенты с момента поступления имели лифопению и тромбоцитопению (Рисунок 19). При оценке лабораторных данных в динамике значимые отличия выявлены в скорости нарастания ЛДГ у умерших пациентов и снижении у выживших, а также в темпах снижения уровня СРБ, который длительно сохранялся повышенным у умерших пациентов (Рисунок 20).

Таблица 5 – Лабораторные показатели пациентов в зависимости от исхода заболевания

	Умерли, n=11	Выжили, n=152	P между группами
Лейкоциты, тыс/мкл (при поступлении)	5,6 [4,2-11,6]	5,8 [4,2-8,6]	0,716
Лейкоциты, тыс/мкл (день 3)	8 [5,7-11,5] p=0,119*	8,6 [5,9-11] p=0,001*	0,889
Лейкоциты, тыс/мкл (день 7)	11,5 [6,6-30,2] p=0,028*	10 [7,8-12,7] p=0,001*	0,313
Лимфоциты, тыс/мкл (при поступлении)	0,7 [0,4-1]	0,9 [0,6-1,3]	0,049
Лимфоциты, тыс/мкл (день 3)	0,6 [0,3-1,1] p=0,374*	1 [0,7-1,5] p=0,078*	0,022
Лимфоциты, тыс/мкл (день 7)	0,54 [0,25-1,35] p=0,674*	1,5 [1,1-2,3] p=0,001*	0,003
Тромбоциты, тыс/мкл (при поступлении)	131 [118-205]	163 [139-207]	0,153
Тромбоциты, тыс/мкл, (день 3)	180 [146-241] p=0,248*	230 [179-285] p=0,001*	0,048
Тромбоциты, тыс/мкл, (день 7)	166 [87-215] p=0,109*	268 [192-331] p=0,001*	0,002
С-реактивный белок, mg/L (при поступлении)	58 [37-123]	61 [30-98]	0,731
С-реактивный белок, mg/L (день 3)	14,5 [7-55] p=0,003*	7,9 [3,8-20] p=0,001*	0,114
С-реактивный белок, mg/L (день 7)	5,5 [1,5-23] p=0,069*	2 [0,78-3,4] p=0,001*	0,023
D-димер, $\mu\text{g/mL}$ (при поступлении)	0,54 [0,18-1]	0,66 [0,34-1,3]	0,641
D-димер, $\mu\text{g/mL}$ (день 3)	0,38 [0,30-2,37] p=0,317*	1,34 [0,72-7,6] p=0,180*	0,333
D-димер, $\mu\text{g/mL}$ (день 7)	1,5 [0,5-2,5] p=0,317*	0,88 [0,5-1,4] p=0,317*	0,745
ЛДГ (при поступлении), ед/мл	624 [520-1200]	519 [429-644]	0,138
ЛДГ, ед/мл (день 3)	1000 [800-1258] p=0,655*	572 [457-689] p=0,034*	0,001
ЛДГ, ед/мл (день 7)	1463 [1004-1648] p=0,180*	518 [426-625] p=0,030*	0,001
ИЛ-6 при поступлении, pg/ml	993 [797-1185]	37,4 [12,4-76,2]	0,182
ИЛ-6, pg/ml день 3	167 [118-280] p=0,317*	117 [9-323] p=0,655*	0,852
ИЛ-6, pg/ml день 7	466 [53-5474] p=0,655*	144 [33-2858] p=0,655*	0,381
Ферритин при поступлении $\mu\text{g/L}$	553 [360-583]	389 [297-857]	0,745
Ферритин, день 3 $\mu\text{g/L}$	996 [362-1050] p=0,317*	482 [304-744] p=0,296*	0,444

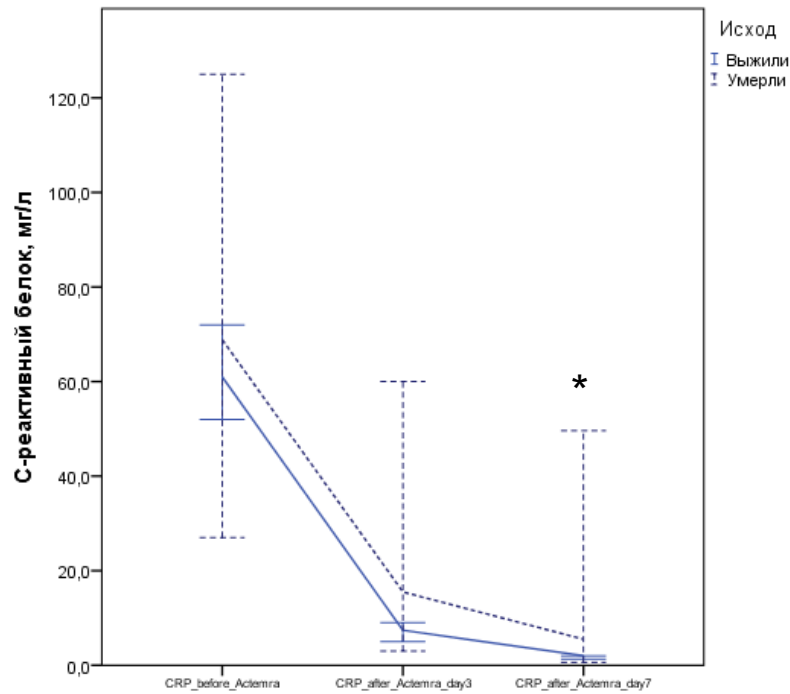
## Продолжение Таблицы 5

Ферритин, день 7 $\mu\text{g/L}$	573 [373-1083] $p=0,317^*$	458 [291-767] $p=0,239^*$	0,459
Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ИЛ-6 – интерлейкин 6. Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля). Р между группами рассчитано методом Манна-Уитни, Р* – рассчитано методом Вилкоксона, в динамике от предыдущего значения/			



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

Рисунок 19 – Динамика лабораторных данных в зависимости от исхода заболевания

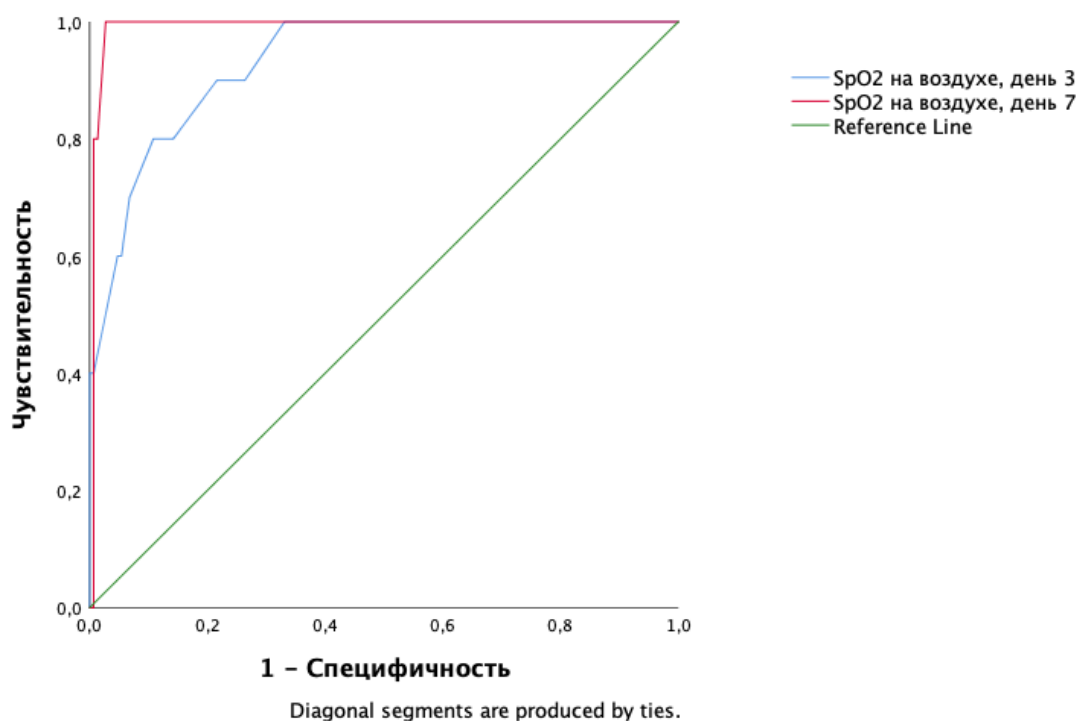


Столбцы ошибок: 95% дов. инт.

Примечание: Сплошная линия – выжившие пациенты, пунктирная линия – умершие пациенты. Данные представлены в мг/л, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами).

Рисунок 20 – Динамика концентрации С-реактивного белка в зависимости от исхода заболевания

С помощью ROC-анализа установлены предикторы летального исхода заболевания: Насыщение гемоглобина кислородом (на воздухе) на 3 и 7 дни терапии (Рисунок 21). Для сатурации на 3 день терапии – площадь под кривой 0,93 [0,87-0,99],  $p=0,0001$ , чувствительность 90%, специфичность 74%, точка отсечения – сатурация на воздухе < 90%. Для сатурации на 7 день терапии – площадь под кривой 0,99 [0,98-1,00],  $p=0,0001$ , чувствительность 100%, специфичность 95%, точка отсечения – сатурация на воздухе < 86%.



Примечание: Для сатурации на 3 день терапии – площадь под кривой 0,93 [0,87-0,99],  $p=0,0001$ , чувствительность 90%, специфичность 74%, точка отсечения – сатурация на воздухе < 90%. Для сатурации на 7 день терапии – площадь под кривой 0,99 [0,98-1,00],  $p=0,0001$ , чувствительность 100%, специфичность 95%, точка отсечения – сатурация на воздухе < 86%.

Рисунок 21 – ROC-кривые для прогнозирования летального исхода заболевания по уровню насыщение гемоглобина кислородом на воздухе ( $SpO_2$ ) на 3 и 7 дни терапии

### 3.5 Основные характеристики пациентов в зависимости от возраста

Выявлены значимые отличия у пациентов разных возрастных групп (Таблица 6). Так, пациенты пожилого возраста (по классификации ВОЗ) имели несколько сопутствующих хронических заболеваний.

Таблица 6 – Основные исходные характеристики пациентов с COVID-19 в зависимости от возраста (n=163)

	Младше 59 лет, n=90	Старше 60 лет, n=73	P между группами
Возраст, лет	50 [41-55]	68 [62-74]	0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28 [25-31]	28,6 [25,7-33]	0,169
Мужчины, n (%)	52	39	0,635
КТ, % поражения легких	35,5 [22-48]	34 [25-45]	0,931
КТ-1	22 (24,4)	15 (20,5)	0,626
КТ-2	51 (56,7)	42 (57,5)	

## Продолжение Таблицы 6

КТ-3	16 (17,8)	13 (17,8)	
КТ-4	1 (1,1)	3 (4,1)	
ИБС, n (%)	22 (24,4)	46 (63)	0,001
АГ, n (%)	28 (31,1)	66 (90,4)	0,001
ХБП, n (%)	5 (5,6)	12 (16,4)	0,037
Сахарный диабет, n (%)	15 (16,7)	16 (21,9)	0,427
Заболевания легких, n (%)	4 (4,4)	10 (13,7)	0,049
Тромбоз коронарной/ сонной артерий, n (%)	3 (3,3)	8 (11)	0,065
Онкологические заболевания, n (%)	4 (4,4)	5 (6,8)	0,538
Заболевания ЖКТ, n (%)	11 (12,2)	4 (5,5)	0,177
Примечание: КТ – компьютерная томография; ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й процентиля), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или $\chi^2$ и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.			

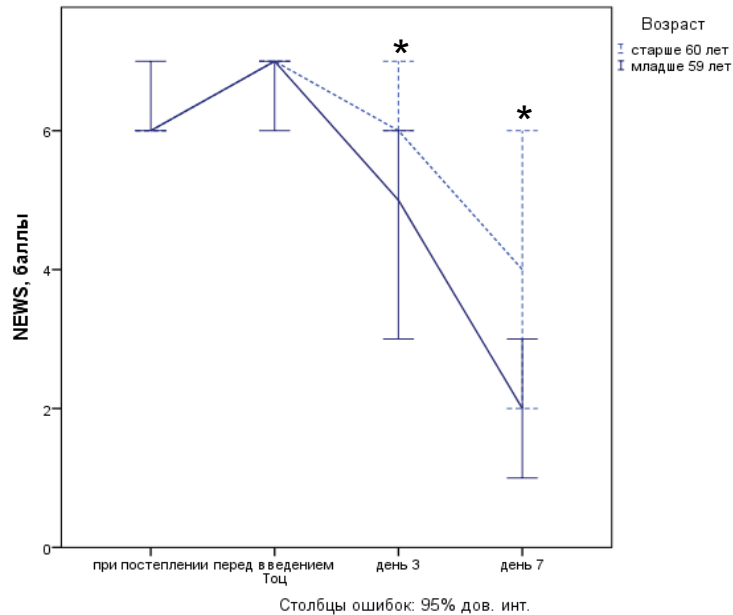
В период госпитализации пожилые пациенты медленнее выздоравливали, что видно по данным динамики КТ, ЧДД, сатурации, шкале NEWS2, потребности в кислородной поддержке, длительности нахождения в стационаре (Таблица 7, Рисунки 22–24). Летальность, соответственно, отличалась: 1 (1,1%) пациент моложе 59 лет, 10 (13,7%) пациентов старше 60 лет,  $p=0,003$ .

Таблица 7 – Основные характеристики пациентов с COVID-19 в зависимости от возраста (n=163)

	Младше 59 лет, n=90	Старше 60 лет, n=73	P между группами
от начала заболевания до госпитализации, дни	8 [6-10]	8 [7-11]	0,452
от госпитализации до введения Тоцилизумаба, дни	1 [1-2]	1 [1-2]	1,000
Длительность госпитализации, дни	11 [8-15]	14 [11-19,5]	0,001
NEWS2 баллы при поступлении	6 [4-7]	6 [5-7]	0,997
NEWS2 баллы перед введением Тоцилизумаба	7 [5-8] $p=0,001^*$	7 [6-8] $p=0,001^*$	0,358
NEWS2, баллы, день 3	5 [2-7] $p=0,001^*$	6 [4,3-7] $p=0,001^*$	0,008
NEWS2, баллы, день 7	2 [0-4] $p=0,001^*$	3,5 [1-6,8] $p=0,001^*$	0,003
ЧСС при поступлении, уд/мин	87 [80-90]	80 [75-87]	0,007
ЧСС, уд/мин, день 3	78 [72-83]	78 [72-84]	0,931
ЧСС, уд/мин, день 7	75 [70-79]	72 [65-80]	0,482

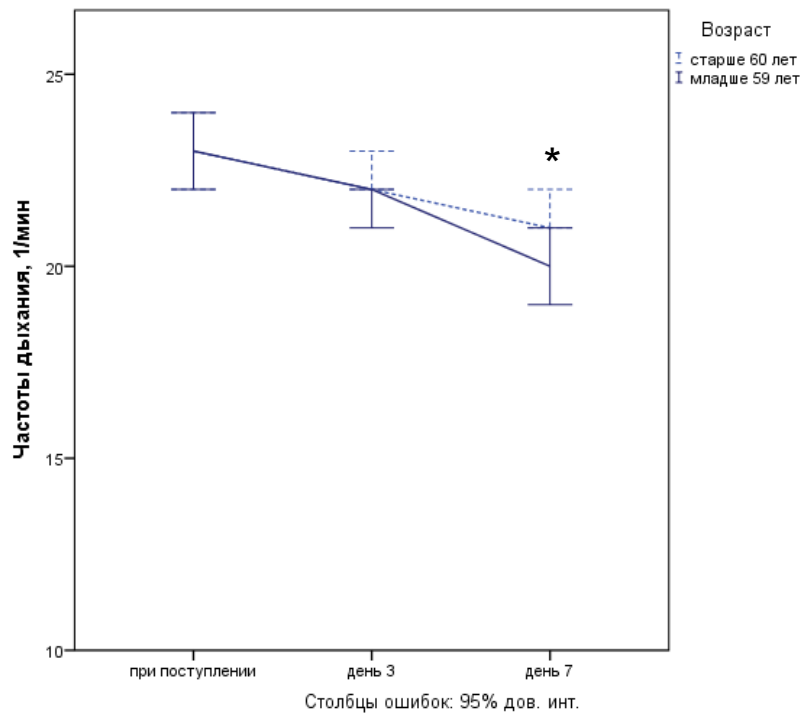
## Продолжение Таблицы 7

ЧДД 1/мин при поступлении	23 [22-24]	23 [22-24]	0,871
ЧДД, 1/мин, день 3	22 [20-24]	22 [21-23]	0,153
ЧДД, 1/мин, день 7	20 [18-22]	21 [19-23]	0,010
Температура (при поступлении), градус Цельсия	37,7 [37-38,5]	37,8 [37-38,5]	0,870
Температура, градус Цельсия (день 3, 7)	36,6 [36,5 -38,8]	36,6 [36,6 -36,6]	0,600
CPAP (при поступлении), n (%)	3	2	1,000
CPAP (день 3), n (%)	8	8	0,793
CPAP (день 7), n (%)	7	13	0,059
SpO <sub>2</sub> на воздухе % (при поступлении)	92 [90-93]	91 [89-93]	0,064
SpO <sub>2</sub> на воздухе % (день 3)	93 [89-95]	92 [88-94]	0,059
SpO <sub>2</sub> на воздухе %(день 7)	95 [92-96]	94 [90-96]	0,019
Кислород, л/мин (при поступлении), n=163	5 [3-6]	5 [4-7,5]	0,065
Кислород, л/мин (день 3), n=152	4 [0-6]	5 [3-8]	0,038
Кислород, л/мин (день 7), n=150	0 [0-4]	2 [0-6]	0,770
КТ 7 день, % поражения легких	30 [22-40] p=0,001*	30 [21,5-52,5] p=0,509*	0,470
КТ-1	31	21	0,032
КТ-2	41	31	
КТ-3	12	9	
КТ-4	2	12	
Дельта КТ (день 1-7) %	-10 [-17,5 – – 1,5]	-4 [-11 – 7,5]	0,183
Летальность, n (%)	1 (1,1)	10 (13,7)	0,003
Примечание: КТ – компьютерная томография; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений, CPAP – Constant Positive Airway Pressure; SpO <sub>2</sub> – насыщение гемоглобина крови кислородом по пульсоксиметру. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й процентиля), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или $\chi^2$ и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных. P* – рассчитано методом Вилкоксона в динамике от предыдущего значения.			



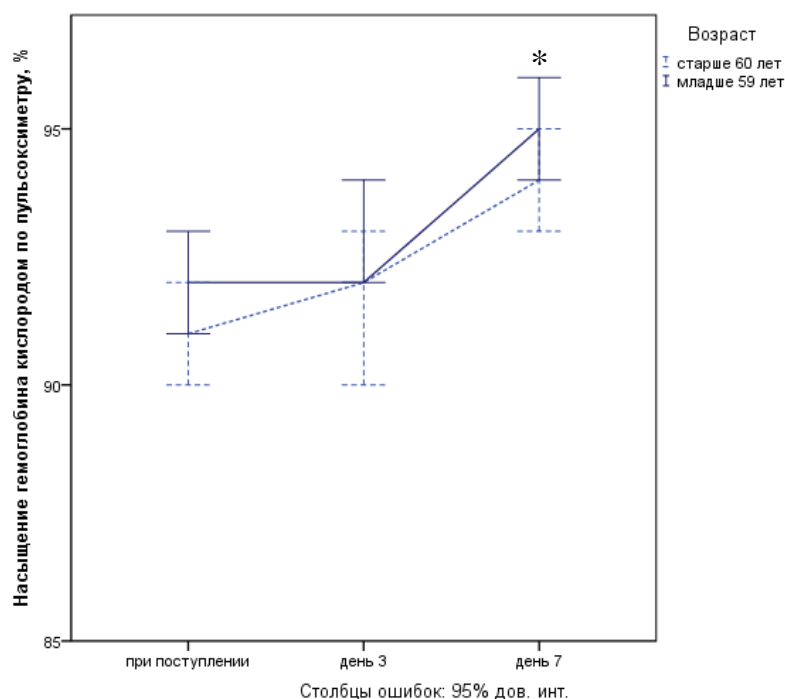
Примечание: Сплошная линия – пациенты младше 59 лет, пунктирная линия – пациенты старше 60 лет. Данные представлены в баллах, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами).

Рисунок 22 – Динамика оценки по шкале NEWS 2 в зависимости от возраста пациентов



Примечание: Сплошная линия – пациенты младше 59 лет, пунктирная линия – пациенты старше 60 лет. Данные представлены в 1/мин, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами).

Рисунок 23 – Динамика ЧДД в зависимости от возраста пациентов



Примечание: Сплошная линия – пациенты младше 59 лет, пунктирная линия – пациенты старше 60 лет. Данные представлены в %, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами).

Рисунок 24 – Динамика насыщения гемоглобина кислородом по пульсоксиметру в зависимости от возраста пациентов

Лабораторные данные пациентов двух возрастных категорий представлены в Таблице 8. Так, при поступлении пациенты отличались только по уровню СРБ, который был выше у пожилых пациентов, и в динамике снижался медленнее. В процессе лечения выявлены отличия в темпе нарастания лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов.

Таблица 8 – Лабораторные показатели пациентов в зависимости от возраста

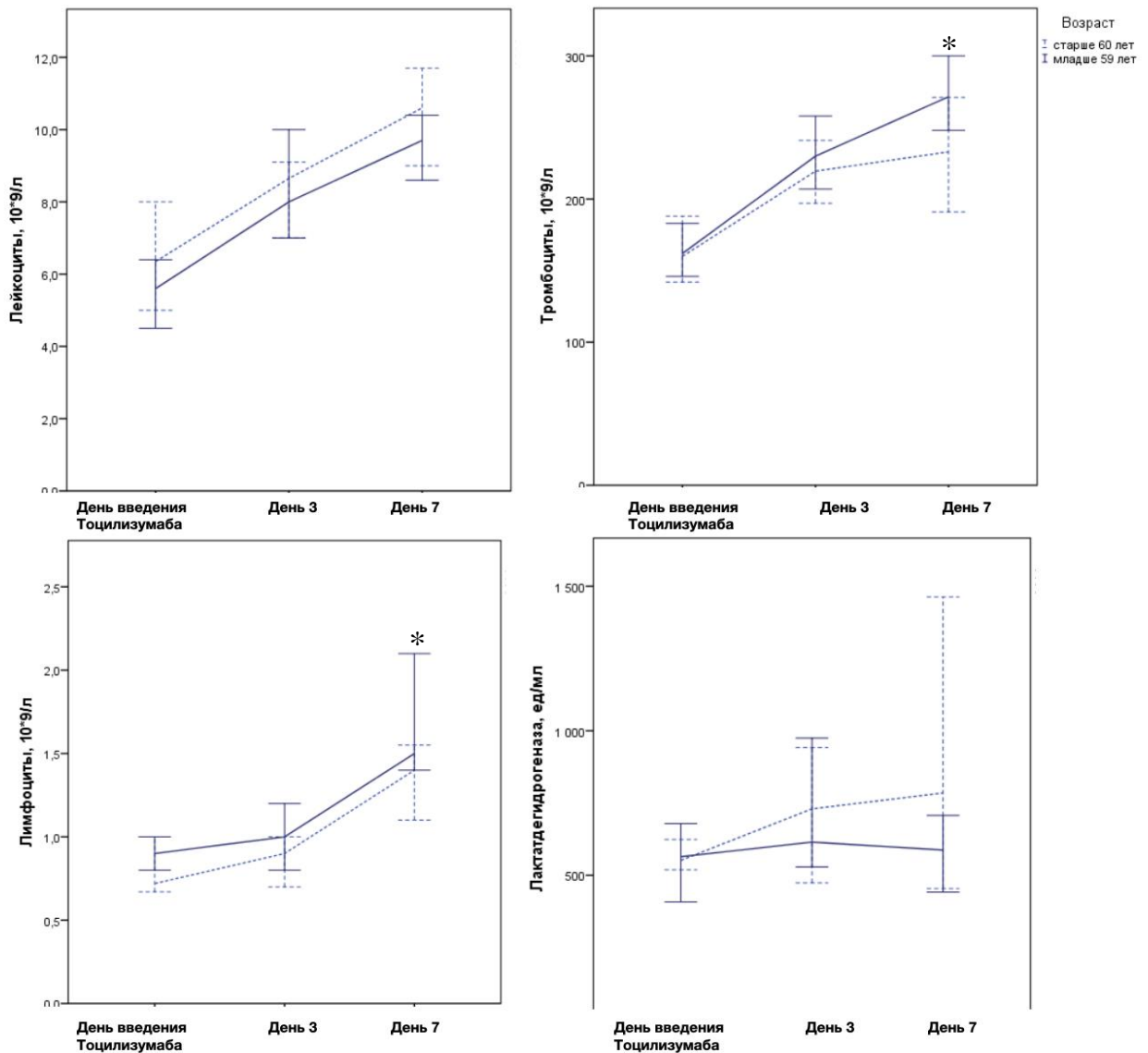
	Младше 59 лет, n=90	Старше 60 лет, n=73	P между группами
Лейкоциты, тыс/мкл (при поступлении)	5,5 [4,1-8,1]	6,3 [4,2-9,6]	0,179
Лейкоциты, тыс/мкл (день 3)	8 [5,2-11,4] p=0,001*	8,7 [6-10,2] p=0,001*	0,904
Лейкоциты, тыс/мкл (день 7)	9,8 [7,8-12,2] p=0,001*	10,4 [7,8-13] p=0,001*	0,539
Лимфоциты, тыс/мкл (при поступлении)	1 [0,7-1,2]	0,8 [0,6-1,2]	0,188

Продолжение Таблицы 8

Лимфоциты, тыс/мкл (день 3)	1 [0,8-1,5] p=0,088*	0,9 [0,6-1,4] p=0,726*	0,120
Лимфоциты, тыс/мкл (день 7)	1,7 [1,2-2,8] p=0,001*	1,5 [0,7-1,8] p=0,001*	0,001
Тромбоциты, тыс/мкл (при поступлении)	163 [139-211]	161 [136-206]	0,833
Тромбоциты, тыс/мкл (день 3)	232 [182-295] p=0,001*	220 [169-269] p=0,001*	0,171
Тромбоциты, тыс/мкл (день 7)	278 [202-350] p=0,001*	233 [169-281] p=0,198*	0,003
С-реактивный белок более 75 mg/L (при поступлении), n (%)	26 (29)	33 (45)	0,034
С-реактивный белок, mg/L (при поступлении)	50 [25-85]	71 [43-123]	0,001
С-реактивный белок, mg/L (день 3)	5 [2-17] p=0,001*	10,2 [5-25] p=0,001*	0,005
С-реактивный белок, mg/L (день 7)	1,4 [0,4-3] p=0,001*	2,3 [1,23-4,5] p=0,001*	0,001
D-димер, µg/mL (при поступлении)	0,72 [0,18-1,2]	0,66 [0,36-1,4]	0,833
D-димер, µg/mL (день 3)	0,52 [0,38-2,3] p=0,317*	2 [0,93-10] p=0,180*	0,133
D-димер, µg/mL (день 7)	0,5 [0,5-1,5] p=0,317*	1,88 [1,26-2,4] p=0,317*	0,667
ЛДГ (при поступлении), ед/мл	556 [413-679]	535 [437-624]	0,801
ЛДГ, ед/мл (день 3)	585 [481-696] p=0,023*	600 [450-800] p=0,660*	0,769
ЛДГ, ед/мл (день 7)	529 [421-635] p=0,020*	551 [455-894] p=0,866*	0,433
ИЛ-6 при поступлении, pg/ml	27 [12-365]	40 [23-130]	0,792
ИЛ-6, pg/ml день 3	215 [25-280] p=0,317*	118 [6,5-350] p=0,655*	0,571
ИЛ-6, pg/ml день 7	145 [13-8092] p=0,317*	240 [47-1566] p=0,655*	0,905
Ферритин при поступлении µg/L	375 [298-865]	409 [322-669]	0,805
Ферритин, день 3 µg/L	575 [254-895] p=0,209*	457 [318-582] p=0,767*	0,547
Ферритин, день 7 µg/L	570 [258-815] p=0,177*	404 [326-667] p=0,600*	0,568
Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ИЛ-6 – интерлейкин 6. Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля) или количество и процент. P между группами рассчитано методом Манна-Уитни или $\chi^2$ , в зависимости от типа данных, P* – рассчитано методом Вилкоксона, в динамике от предыдущего значения.			

В процессе лечения выявлены более высокий, но статистически не значимый, уровень лейкоцитов у пожилых пациентов (Рисунок 25), одинаково значимый

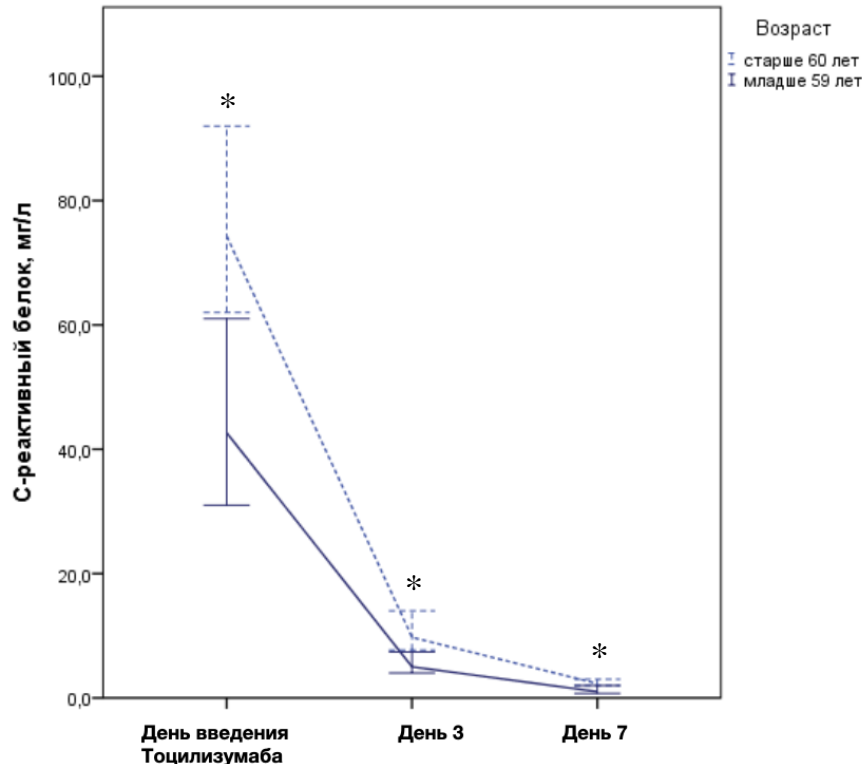
прирост лимфоцитов у всех пациентов, но у пациентов моложе 59 лет лимфоциты были выше на 7 день лечения, а также уровень тромбоцитов, который прогрессивно увеличивался в течение лечения и к 7 дню был значимо выше у пациентов моложе 59 лет. Уровень ЛДГ в группе моложе 59 лет сначала значимо нарастал к 3 дню терапии, затем снижался к 7 дню, в группе старше 60 лет уровень ЛДГ показал тенденцию к увеличению, однако статистических различий между возрастными группами достигнуто не было из-за широкого разброса данных.



Примечание: Сплошная линия – пациенты младше 59 лет, пунктирная линия – пациенты старше 60 лет, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами).

Рисунок 25 – Динамика лабораторных данных в зависимости от возраста пациентов

Динамика концентрации С-реактивного белка в зависимости от возраста пациентов представлена на Рисунке 26. Исходно уровень СРБ в группах значительно отличался: СРБ более 75 мг/л был у 29% младших пациентов и у 45% старших пациентов. В динамике значимые различия сохранялись, после введения тоцилизумаба уровень СРБ резко снизился уже к 3 дню от начала терапии, и был ниже у пациентов моложе 59 лет.



Примечание: Сплошная линия – пациенты младше 59 лет, пунктирная линия – пациенты старше 60 лет. Данные представлены в баллах, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами).

Рисунок 26 – Динамика концентрации С-реактивного белка в зависимости от возраста пациентов

По результатам ROC-анализа данных при поступлении пациентов старше 60 лет выявлены предикторы летального исхода: оценка по шкале NEWS 2 – площадь под кривой 0,72 [0,56-0,89],  $p=0,025$ , чувствительность 90%, специфичность 37%, точка отсечения – более 7 баллов; кислородотерапия – площадь под кривой 0,82 [0,68-0,96],  $p=0,001$ , чувствительность 80%, специфичность 68%, точка отсечения

– поток кислорода более 6 л/мин; степень поражения легких по данным КТ – площадь под кривой 0,82 [0,69-0,96],  $p=0,001$ , чувствительность 90%, специфичность 49%, точка отсечения – поражение легких по данным КТ >33% (Рисунок 27); уровень лимфоцитов – площадь под кривой 0,69 [0,50-0,89],  $p=0,052$ , чувствительность 80%, специфичность 58%, точка отсечения – 0,70; сатурация по пульсоксиметру на воздухе – площадь под кривой 0,70 [0,51-0,88],  $p=0,050$ , чувствительность 80%, специфичность 51%, точка отсечения – < 92% (Рисунок 28).

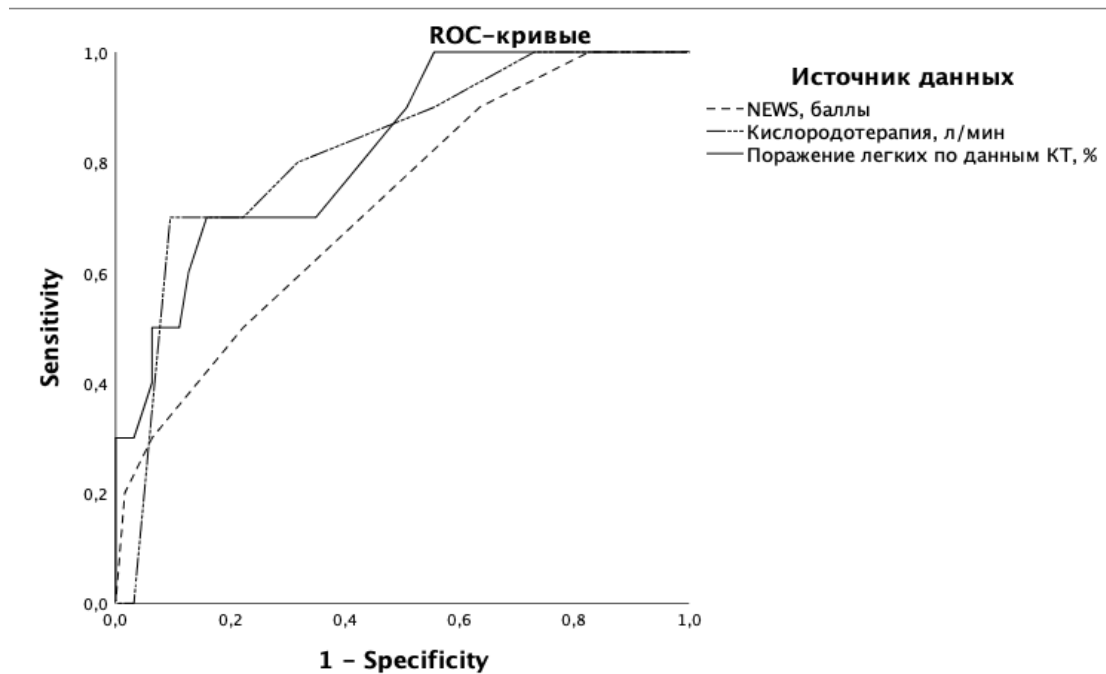


Рисунок 27 – ROC-кривые для оценки по шкале NEWS2, интенсивности кислородотерапии и степени поражения легких по данным КТ при поступлении как предикторов летального исхода у пациентов старше 60 лет

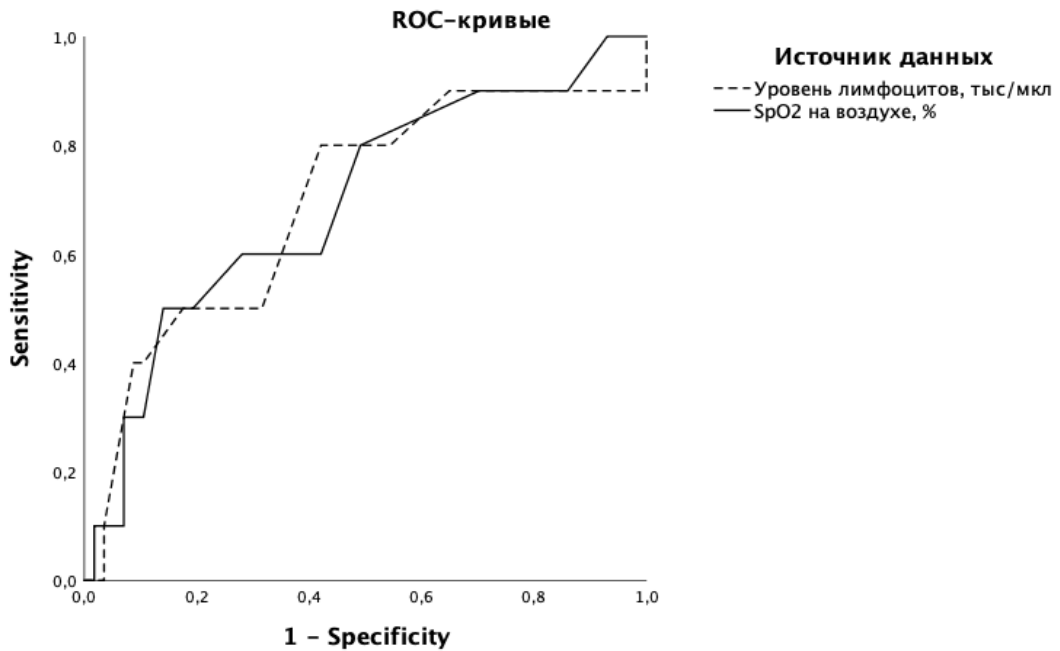


Рисунок 28 – ROC-кривые для уровня лимфоцитов и сатурации по пульсоксиметру на воздухе при поступлении как предикторов летального исхода у пациентов старше 60 лет

На третий день от введения тоцилизумаба предикторами летального исхода у пациентов старше 60 лет могут быть уровень лимфоцитов – площадь под кривой 0,74 [0,53-0,95],  $p=0,016$ , чувствительность 90%, специфичность 34%, точка отсечения – менее 1,20 тыс/мкл (Рисунок 29); оценка по шкале NEWS 2 – площадь под кривой 0,90 [0,81-0,98],  $p=0,0001$ , чувствительность 100%, специфичность 67%, точка отсечения – более 7 баллов; интенсивность кислородотерапии – площадь под кривой 0,95 [0,90-1,00],  $p=0,0001$ , чувствительность 100%, специфичность 75%, точка отсечения – более 7 л/мин (Рисунок 30).

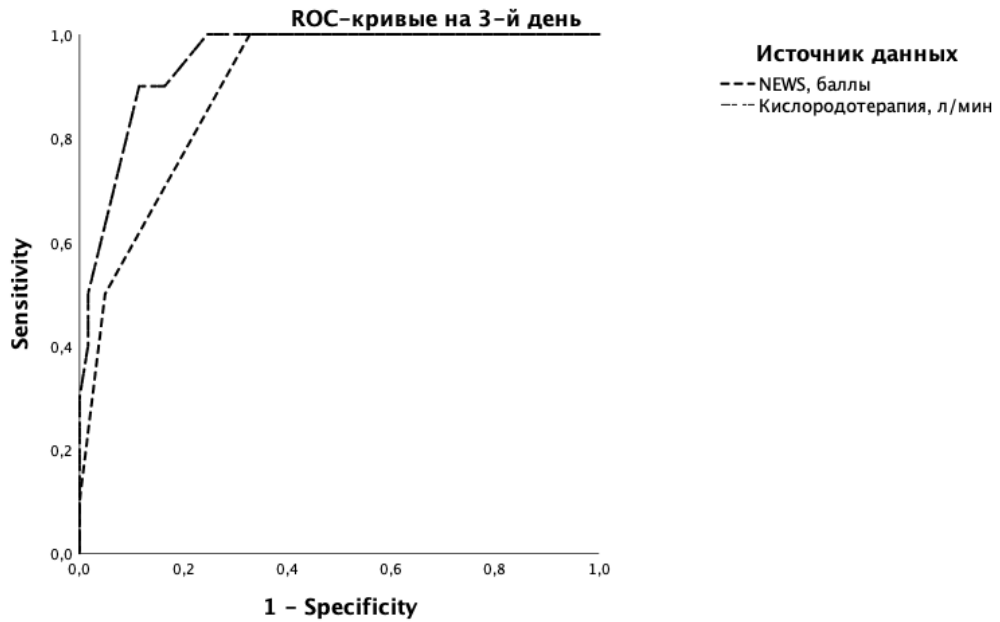


Рисунок 29 – ROC-кривые для оценки по шкале NEWS2, интенсивности кислородотерапии на третий день от введения тоцилизумаба как предикторов летального исхода у пациентов старше 60 лет

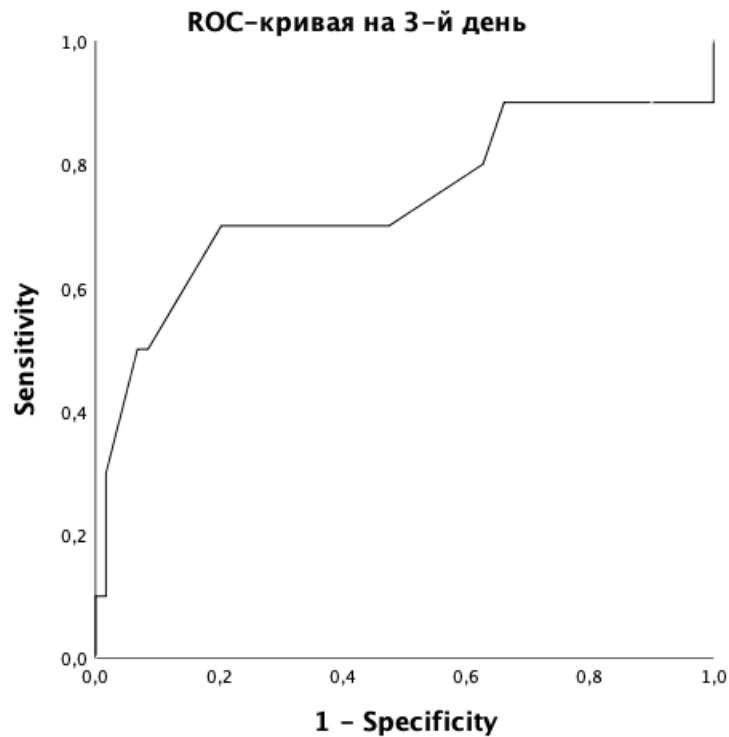


Рисунок 30 – ROC-кривая для уровня лимфоцитов на третий день от введения тоцилизумаба как предиктора летального исхода у пациентов старше 60 лет

### 3.6 Дискуссия

Проведено исследование 163 пациентов, последовательно поступивших в отделение с SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией. Все пациенты получили тоцилизумаб в дополнение к терапии, соответствующей Временным методическими рекомендациям МЗ. Выявление пациентов, у которых тоцилизумаб будет эффективен, является ключевым вопросом противовоспалительного лечения COVID-19 [236], особенно учитывая побочные эффекты и осложнения при применении препарата.

Основным результатом данного исследования является клинически значимое улучшение состояния пациентов, получивших тоцилизумаб в первые 7 дней от начала заболевания. В группе раннего назначения тоцилизумаба длительность нахождения в стационаре была значимо ниже, чем при позднем назначении препарата, а с каждым днем задержки терапии выживаемость снижалась. Так, каждый день задержки назначения препарата при необходимости СРАР терапии на 3 день увеличивает риск неблагоприятного исхода в 18 раз. В корреляционном анализе СРАР терапия в любое время лечения показала умеренную прямую связь с летальностью ( $\rho=0,519$ ,  $p=0,001$ ). У пациентов, получивших тоцилизумаб в первые 7 дней после начала заболевания ниже вероятность необходимости в СРАР терапии через 3 дня после применения тоцилизумаба; выше вероятность снижения объема поражения легких по КТ  $> 25\%$  через неделю лечения; ниже вероятность насыщения гемоглобина кислородом  $< 92\%$  на 3 день и на 7 день терапии. Уменьшению сроков госпитализации способствовало раннее назначение тоцилизумаба, в первые 7 дней от манифестации заболевания. Уже на третий день от начала лечения уровни маркеров воспаления значимо снижались.

Общая летальность среди обследованных больных составила 6,7% (11 больных). Умершие пациенты были статистически значимо старше выживших, имели исходно вдвое большее поражение легких по данным КТ, а также вдвое чаще страдали сопутствующей хронической патологией. В течение всего периода наблюдения выжившие и умершие пациенты отличались по клиническим и

лабораторным данным. У умерших пациентов уровни ряда маркеров воспаления и степень лимфопении были выше исходно, а также на 3 и 7-е сутки от применения тоцилизумаба. Тем не менее, по результатам ROC-анализа, ни один маркер не может быть критерием выбора для назначения терапии.

Пациенты старше 60 лет характеризовались большим сроком госпитализации, более высокой оценкой по шкале NEWS2, меньшим насыщением гемоглобина кислородом и высокой потребностью в кислородотерапии, а также темп снижения поражения легких в старшей группе был медленнее, чем в младшей. Возрасту и клинической картине соответствовали и лабораторные данные. Так, пациенты пожилого возраста имели выраженную лимфопению, ниже уровень тромбоцитов, выше уровень СРБ (исходно и в динамике). В группе пациентов моложе 59 лет летальность значимо ниже – 1,1%, в группе старше 60 лет – 13,7%,  $p=0,003$ .

Выявлены предикторы летального исхода заболевания: насыщение гемоглобина кислородом (на воздухе) на 3 день терапии – площадь под кривой 0,93 [0,87-0,99],  $p=0,0001$ , чувствительность 90%, специфичность 74%, точка отсечения – сатурация на воздухе < 90%; на 7 день терапии – площадь под кривой 0,99 [0,98-1,00],  $p=0,0001$ , чувствительность 100%, специфичность 95%, точка отсечения – сатурация на воздухе < 86%. При поступлении пациентов старше 60 лет предикторами летального исхода могут быть оценка по шкале NEWS2 более 7 баллов; потребность в кислородотерапии с потоком более 6 л/мин; степень поражения легких по данным КТ более 33%, а также уровень лимфоцитов менее 0,70 тыс/мкл и уровень сатурации по пульсоксиметру на воздухе менее 92%. На третий день после введения тоцилизумаба у пациентов старше 60 лет предикторами летального исхода могут быть оценка по шкале NEWS2 более 6,5 баллов; потребность в кислородотерапии с потоком более 7 л/мин; степень, а также уровень лимфоцитов менее 1,20 тыс/мкл.

Таким образом, у пациентов с COVID-19 при развитии системного воспаления и поражения легких назначение тоцилизумаба в первые семь дней от начала заболевания по сравнению с более поздним назначением может

предотвратить необходимость эскалации респираторной поддержки и ускорить выздоровление. Насыщение гемоглобина кислородом (на воздухе) на 3 и 7 дни может быть критерием эффективности проводимой терапии.

## **ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОСПОРИНА А У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ**

### **4.1 Обоснование**

В мультицентровых когортных и рандомизированных исследованиях, а также их мета-анализах показано снижение летальности при применении глюкокортикостероидов (ГКС) и ингибиторов рецепторов интерлейкина-6 (ИИЛ-6) при развитии гипоксемической острой дыхательной недостаточности (ОДН) у пациентов с COVID-19 [133, 169, 232, 258]. Данные препараты включены во Временные методические рекомендации Министерства Здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [4] в качестве патогенетической терапии при развитии системного воспаления и поражения легких. Однако, терапия для пациентов, у которых поражение легких прогрессирует, несмотря на введение ГКС и ИИЛ-6, до сих пор не разработана.

Цель исследования – оценка эффективности циклоспорина А у пациентов с COVID-19 и гипоксемической ОДН при прогрессировании поражения легких и отсутствии эффекта от терапии ГКС и ингибиторами интерлейкина-6.

### **4.2 Общая характеристика обследованных пациентов**

В основную группу исследования включили 54 пациента, в группу сравнения из 283 пациентов, имеющих критерии включения, отобрали соответствующих основной группе 44 пациента. Пациенты поступали в стационар на 3-16 сутки от манифестации заболевания. У 80 (82%) пациентов на момент поступления объем поражения легких по данным компьютерной томографии составлял не более 50%. У 93% были подтверждены данные о наличии SARS-CoV2 методом полимеразной цепной реакции. Многие пациенты имели сопутствующие заболевания —

ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение и другие. Основные клинико-демографические характеристики пациентов представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Основные клинико-демографические характеристики пациентов (n=98)

	Циклоспорин А, n=54	Контроль, n=44	Р между группами
Возраст, лет	57 [46-65]	60 [48-65]	0,333
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,3 [25,2-33]	32 [28-36,6]	0,020
ИМТ >28 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	34 (63)	35 (79,5)	0,118
Мужчины, n (%)	37 (68,5)	26 (59)	0,399
ИБС, n (%)	23 (42,6)	24 (54,5)	0,310
АГ, n (%)	25 (46,3)	30 (68)	0,050
ХБП, n (%)	1 (1,9)	3 (6,8)	0,323
Сахарный диабет, n (%)	10 (18,5)	10 (22,7)	0,624
Заболевания легких, n (%)	7 (13)	3 (6,8)	0,504
Тромбоз коронарной/сонной артерий, n (%)	6 (11)	5 (11,4)	1,000
Онкологические заболевания, n (%)	3 (5,5)	1 (2,3)	0,625
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили), р между группами рассчитано методом Манна-Уитни или $\chi^2$ и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.			

#### 4.3 Оценка эффективности терапии циклоспорином А при прогрессировании поражения легких и неэффективности комбинации ИИЛ-6 и глюкокортикостероидов

Данные компьютерной томографии в динамике представлены в Таблице 10. Как видно, КТ-картина в обеих группах прогрессивно ухудшалась.

Таблица 10 – Данные компьютерной томографии в динамике, n=98

	Циклоспорин А, n=54	Контроль, n=44	Р между группами
При поступлении			
КТ-1	13 (24)	4 (9)	0,169
КТ-2	29 (53,7)	29 (66)	

## Продолжение Таблицы 10

КТ-3	12 (22,2)	10 (22,7)	
КТ-4	0	1 (2,3)	
КТ степень	2 [1,75-2]	2 [2-2,75]	
На 3 день от ИИЛ-6			
КТ-1	1 (1,9)	0	0,084
КТ-2	17 (31,5)	16 (36)	
КТ-3	24 (44,4)	19 (43)	
КТ-4	12 (22,2)	9 (20,5)	
КТ степень	3 [2-3]	3 [3-3]	
*P	0,0001	0,0001	
На 11 день от ИИЛ-6			
КТ-1	8 (14,8)	2 (4,5)	<b>0,002</b>
КТ-2	18 (33,3)	7 (16)	
КТ-3	13 (24)	12 (27)	
КТ-4	14 (26)	23 (52)	
КТ степень	3 [2-4]	4 [3-4]	
*P	0,077	0,264	
Примечание: КТ – компьютерная томография; КТ-1 – до 25% поражения легких; КТ-2 – 25-50% поражения легких; КТ-3 – 50-75% поражения легких; КТ-4 – более 75% поражения легких; ИИЛ-6 – ингибиторы интерлейкина-6. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты) или медианы [25–75-й перцентили]; p между группами рассчитано методом $\chi^2$ и точного критерия Фишера. *P – различия внутригруппы в динамике от предыдущего значения рассчитано методом Вилкоксона.			

Клинические показатели состояния пациентов представлены в Таблице 11. Согласно таблице, пациенты группы циклоспорина были тяжелее по шкале NEWS2 при поступлении, но к 7 дню от введения циклоспорина (11 день от введения ИИЛ-6) оценка по данной шкале была значимо ниже, чем в контрольной группе, где тяжесть состояния существенно не изменилась. Аналогичная динамика прослеживалась и с частотой дыхательных движений, потребностью в СРАР терапии и уровнем сатурации по пульсоксиметру на воздухе. Потребность в кислородотерапии была у всех пациентов, однако в группе циклоспорина уже на 3 день от введения циклоспорина (7 день от введения ИИЛ-6) скорость потока кислорода была ниже, чем в контрольной группе, а через четыре дня скорость потока кислорода стала статистически значимо ниже в динамике у пациентов группы циклоспорина, а в группе контроля значимо выше.

Таблица 11 – Клинические показатели пациентов, n=98

	Циклоспорин А, n=54	Контроль, n=44	Р между группами
Время от начала заболевания до ИИЛ-6, дни	9 [7-11]	9 [7-10]	0,501
Время от начала заболевания до циклоспорина, дни	13 [11-15]	-	-
Время от госпитализации до введения ИИЛ-6, дни	1 [1-2]	1 [1-2]	0,501
Время от госпитализации до введения циклоспорина, дни	5,5 [3-9]	-	-
Длительность госпитализации, дни	18,5 [14-24]	18 [12-24]	0,778
<b>NEWS2 при поступлении, баллы</b>	<b>7 [6-8]</b>	<b>6 [4-7]</b>	<b>0,007</b>
NEWS2, баллы, 3 день от ИИЛ-6	8 [7-8] p=0,012*	8 [6-8] p=0,001*	0,076
NEWS2, баллы, 7 день от ИИЛ-6	7 [7-8] p=0,013*	7 [7-8]	0,076
<b>NEWS2, баллы, 11 день от ИИЛ-6</b>	<b>6 [4,5-7] p=0,001*</b>	<b>7 [7-8]</b>	<b>0,030</b>
АДср, мм рт.ст., до ИИЛ-6	93 [83-110]	92 [81-109]	0,778
АДср, мм рт.ст., 3 день от ИИЛ-6	91 [82-110]	93 [83-110]	0,933
АДср, мм рт.ст., 7 день от ИИЛ-6	92 [83-112]	92 [81-113]	0,778
<b>АДср, мм рт.ст., 11 день от ИИЛ-6</b>	<b>90 [79-109]</b>	<b>83 [70-96]</b>	<b>0,020</b>
ЧСС, уд/мин, до ИИЛ-6	90 [80-94]	89 [79-95]	0,933
ЧСС, уд/мин, 3 день от ИИЛ-6	84 [76-92] p=0,012*	83 [72-93]	0,778
ЧСС, уд/мин, 7 день от ИИЛ-6	79 [74-85] p=0,019*	80 [74-90] p=0,001*	0,437
ЧСС, уд/мин, 11 день от ИИЛ-6	78 [73-86] p=0,901*	80 [73-90] p=0,001*	0,276
ЧДД 1/мин, до ИИЛ-6	24 [23-25]	24 [22-25]	0,933
ЧДД 1/мин, 3 день от ИИЛ-6	24 [22-26] p=0,685*	25 [24-27]	0,933
ЧДД, 1/мин, 7 день от ИИЛ-6	24 [23-25] p=0,634*	24 [23-25] p=0,001*	0,217
<b>ЧДД, 1/мин, 11 день от ИИЛ-6</b>	<b>22 [19,5-24] p=0,001*</b>	<b>24 [22-26]</b>	<b>0,001</b>
Температура, градус Цельсия, до ИИЛ-6	38 [37-38,5]	37,8 [37-38,4]	0,149
Температура, градус Цельсия, 3 день от ИИЛ-6	36,8 [36,6-38,1] p=0,001*	36,6 [36,1-36,8]	0,918
Температура, градус Цельсия, 7 день от ИИЛ-6	36,8 [36,6-38,1] p=0,001*	36,6 [36,1-36,8]	0,918
Температура, градус Цельсия, 11 день после ИИЛ-6	36,6 [36,6 -36,6] p=0,001*	36,6 [36,5 -36,8]	0,489
CPAP до ИИЛ-6, n (%)	4 (7,4)	6 (13,6)	0,337
CPAP 3 день после ИИЛ-6, n (%)	25 (46,3)	21 (47,7)	0,687
CPAP 7 день от ИИЛ-6, n (%)	32 (59,3)	25 (56,8)	0,839
<b>CPAP, 11 день от ИИЛ-6, n (%)</b>	<b>20 (37)</b>	<b>28 (63,6)</b>	<b>0,011</b>
SpO <sub>2</sub> на воздухе, %, до ИИЛ-6	88 [87-91]	88 [85-91]	0,581

## Продолжение Таблицы 11

SpO <sub>2</sub> на воздухе, %, 3 день от ИИЛ-6	86 [83-88] p=0,001*	87 [86-89]	0,114
SpO <sub>2</sub> на воздухе %, 7 день от ИИЛ-6	85 [80-86] p=0,088*	82 [80-87] p=0,580	0,117
<b>SpO<sub>2</sub> на воздухе, %, 11 день от ИИЛ-6</b>	<b>88 [82-92,5] p=0,029*</b>	<b>80 [70-86] p=0,001*</b>	<b>0,001</b>
Кислород, л/мин, 3 день от ИИЛ-6	10 [7-15]	11 [9-14]	0,191
<b>Кислород, л/мин, 7 день от ИИЛ-6</b>	<b>10 [8-15] p=0,189*</b>	<b>12 [9-16]</b>	<b>0,049</b>
<b>Кислород, л/мин, 11 день от ИИЛ-6</b>	<b>8 [3-12,5] p=0,004*</b>	<b>15 [10-20] p=0,030*</b>	<b>0,001</b>

Примечание: ИИЛ-6- ингибиторы интерлейкина-6 (тоцилизумаб или олокизумаб); NEWS2 (National Early Warning Score) – шкала раннего реагирования; АДср – среднее артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; КТ – компьютерная томография; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру.

Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы [25–75-й перцентили], p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или  $\chi^2$  и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных. P\* – рассчитано методом Вилкоксона в динамике от предыдущего значения.

Частота нозокомиальных инфекций (пневмонии и инфекций мочеполовой системы) в группе циклоспорина и в группе контроля составила 13 (24%) против 12 (27%), p=0,367. Частота тромботических осложнений в группе циклоспорина и в группе контроля составила 7 (13%) против 5 (11%), p=0,899. Лабораторные показатели пациентов представлены в Таблице 12 и на Рисунках 31–35.

Таблица 12 – Лабораторные показатели пациентов

	Циклоспорин А, n=54	Контроль, n=44	P между группами
Лейкоциты, тыс/мкл до введения ИИЛ-6	6,7 [4,7-10]	5,9 [4,2-8,6]	0,311
Лейкоциты, тыс/мкл 3 день от ИИЛ-6	9,1 [5,6-12,1]	8,2 [5,3-11]	0,349
<b>Лейкоциты, тыс/мкл 7 день от ИИЛ-6</b>	<b>10,4 [8,3-13,8] p=0,004*</b>	<b>8,5 [6,3-10,9] p=0,001*</b>	<b>0,005</b>
Лейкоциты, тыс/мкл 11 день от ИИЛ-6	10,4 [8-114,4] p=0,001*	10 [6,6-12,8] p=0,001*	0,140
Лимфоциты, тыс/мкл до ИИЛ-6	0,8 [0,68-1,02]	0,7 [0,58-1,0]	0,349
Лимфоциты, тыс/мкл 3 день от ИИЛ-6	0,9 [0,6-1,1]	0,73 [0,62-1,0]	0,189
<b>Лимфоциты, тыс/мкл 7 день от ИИЛ-6</b>	<b>1 [0,64-1,5] p=0,388*</b>	<b>0,78 [0,6-1,0] p=0,202*</b>	<b>0,044</b>

Продолжение Таблицы 12

Лимфоциты, тыс/мкл 11 день от ИИЛ-6	1,1 [0,8-1,9] p=0,001*	0,9 [0,5-1,3] p=0,001*	0,081
Тромбоциты, тыс/мкл до ИИЛ-6	182 [139-225] p=0,001*	161 [132-219]	0,189
Тромбоциты, тыс/мкл 3 день от ИИЛ-6	198 [145-265]	174 [135-205]	0,349
Тромбоциты, тыс/мкл 7 день от ИИЛ-6	250 [170-322] p=0,001*	219 [185-280] p=0,001*	0,205
<b>Тромбоциты, тыс/мкл 11 день от ИИЛ-6</b>	<b>255 [198-361] p=0,008*</b>	<b>209 [151-277] p=0,022*</b>	<b>0,029</b>
С-реактивный белок, мг/л до ИИЛ-6	64 [34-119]	73 [36-98]	0,932
С-реактивный белок, мг/л 3 день от ИИЛ-6	11,8 [2,9-48,5]	14 [5-37] p=0,001*	0,816
<b>С-реактивный белок, мг/л 7 день от ИИЛ-6</b>	<b>2,9 [1-5,4] p=0,001*</b>	<b>10 [3-24] p=0,001*</b>	<b>0,001</b>
<b>С-реактивный белок, мг/л 11 день от ИИЛ-6</b>	<b>1,45 [0,72-2,7] p=0,001*</b>	<b>2,3 [1,25-5,6] p=0,001*</b>	<b>0,042</b>
ЛДГ, МЕ/л до ИИЛ-6	629 [499-842]	615 [498-850]	0,878
ЛДГ, МЕ/л 3 день от ИИЛ-6	770 [616-1002]	568 [476-665]	0,878
<b>ЛДГ, МЕ/л 7 день от ИИЛ-6</b>	<b>928 [720-1149] p=0,170*</b>	<b>748 [499-1004] p=0,166*</b>	<b>0,038</b>
ЛДГ, МЕ/л 11 день от ИИЛ-6	695 [537-914] p=0,981*	898 [466-1275] p=0,041*	0,411
Ферритин, мкг/л до ИИЛ-6	868 [414-1028]	587 [380-1493]	0,964
Ферритин, мкг/л 3 день от ИИЛ-6	828 [458-1226]	392 [295-919]	0,964
Ферритин, мкг/л 7 день от ИИЛ-6	948 [608-1080] p=0,374*	829 [444-1453] p=0,308*	0,832
Ферритин, мкг/л 11 день от ИИЛ-6	924 [641-1162] p=0,248*	668 [481-966] p=0,243*	0,172
Креатинин, мкмоль/л до ИИЛ-6	85 [64-125]	84 [65-131]	0,878
Креатинин, мкмоль/л 3 день от ИИЛ-6	87 [68-131]	88 [69-130]	0,932
Креатинин, мкмоль/л 7 день от ИИЛ-6	87 [66-145]	93 [64-154]	0,067
Креатинин, мкмоль/л 11 день от ИИЛ-6	84 [64-129] p=0,877*	93 [77-152] p=0,079*	<b>0,028</b>
Билирубин, ммоль/л до ИИЛ-6	8,9 [6,6-13,1]	9,1 [6,7-13,0]	0,933
Билирубин, ммоль/л 3 день от ИИЛ-6	9,1 [6,8-13,4]	9,1 [6,8-13,3]	0,933
Билирубин, ммоль/л 7 день от ИИЛ-6	9,2 [7,4-14,5]	9,4 [7,3-14,6]	0,878

## Продолжение Таблицы 12

Билирубин, ммоль/л 11 день от ИИЛ-6	9,3 [7,3-14,4] p=0,174*	9,4 [7,5-14,8] p=0,125*	0,878
--	----------------------------	----------------------------	-------

Примечание: ИИЛ-6- ингибиторы интерлейкина-6 (тоцилизумаб или олокизумаб); ЛДГ – лактатдегидрогеназа. Данные представлены в виде медианы [25–75-й перцентили]. Р между группами рассчитано методом Манна-Уитни. Р\* – рассчитано методом Вилкоксона в динамике от предыдущего значения.

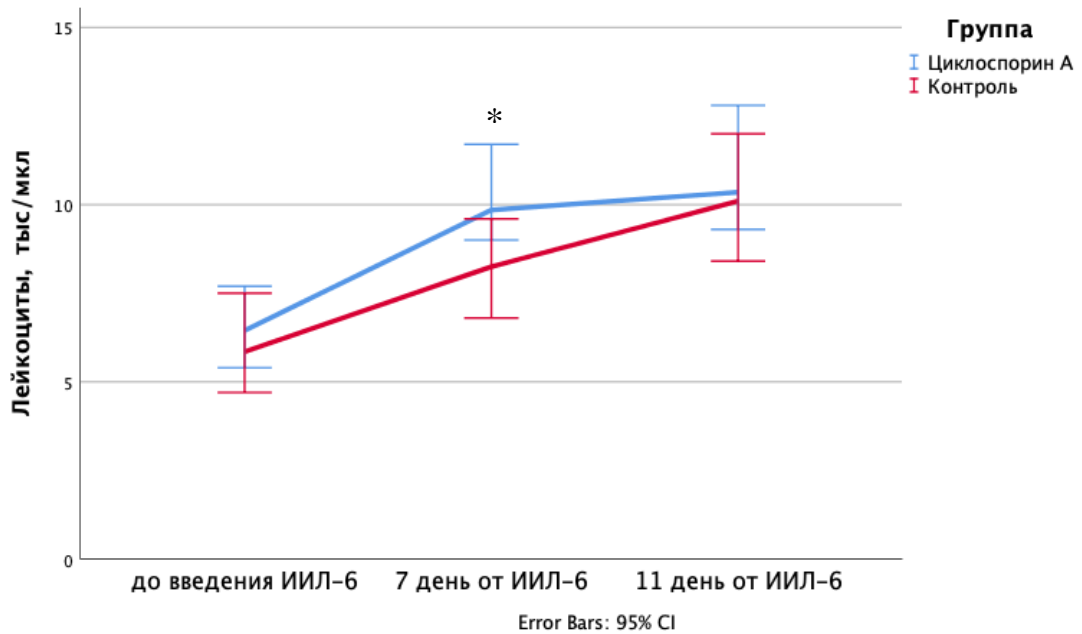


Рисунок 31 – Динамика уровня лейкоцитов в группах циклоспорина А и контроля, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами)

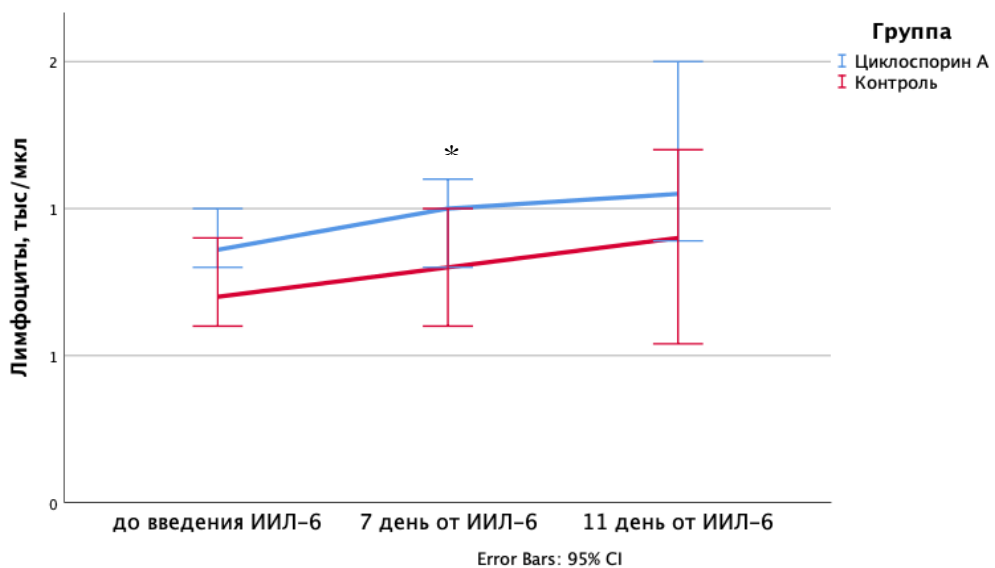


Рисунок 32 – Динамика уровня лимфоцитов в группах циклоспорина А и контроля, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами)

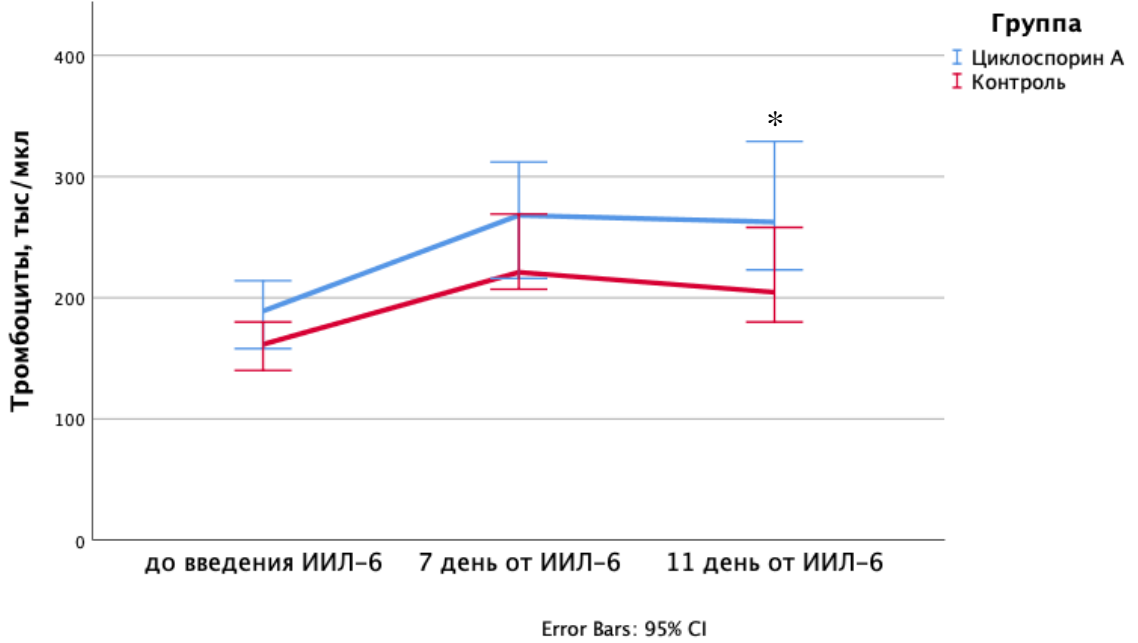


Рисунок 33 – Динамика уровня тромбоцитов в группах циклоспорина А и контроля, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами)

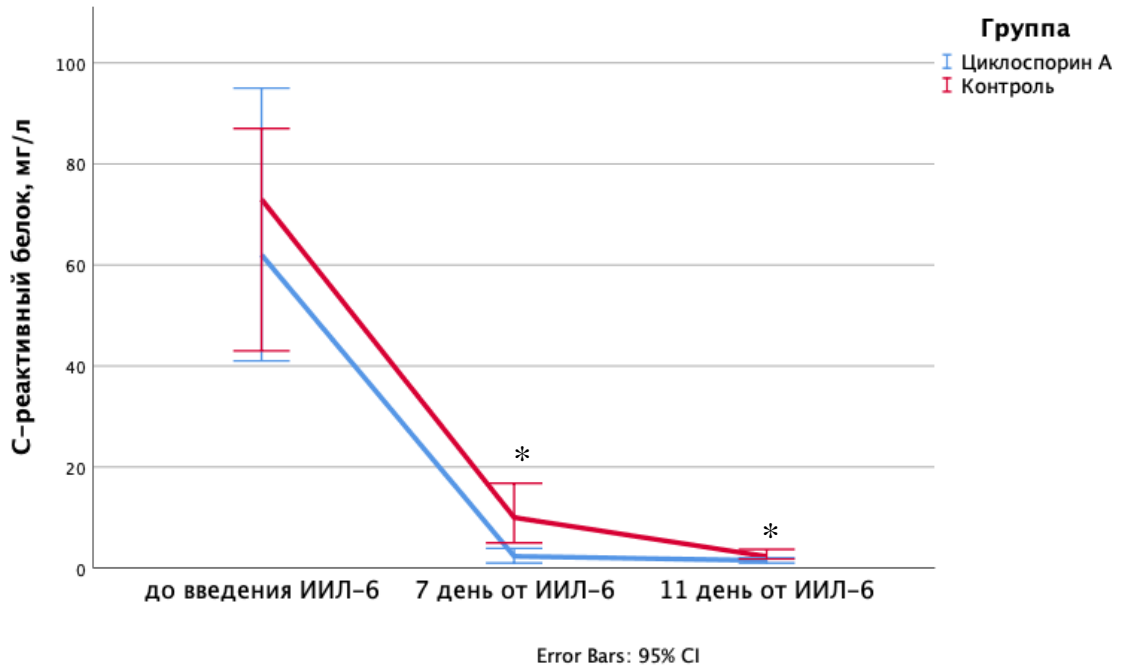


Рисунок 34 – Динамика уровня С-реактивного белка в группах циклоспорина А и контроля, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами)

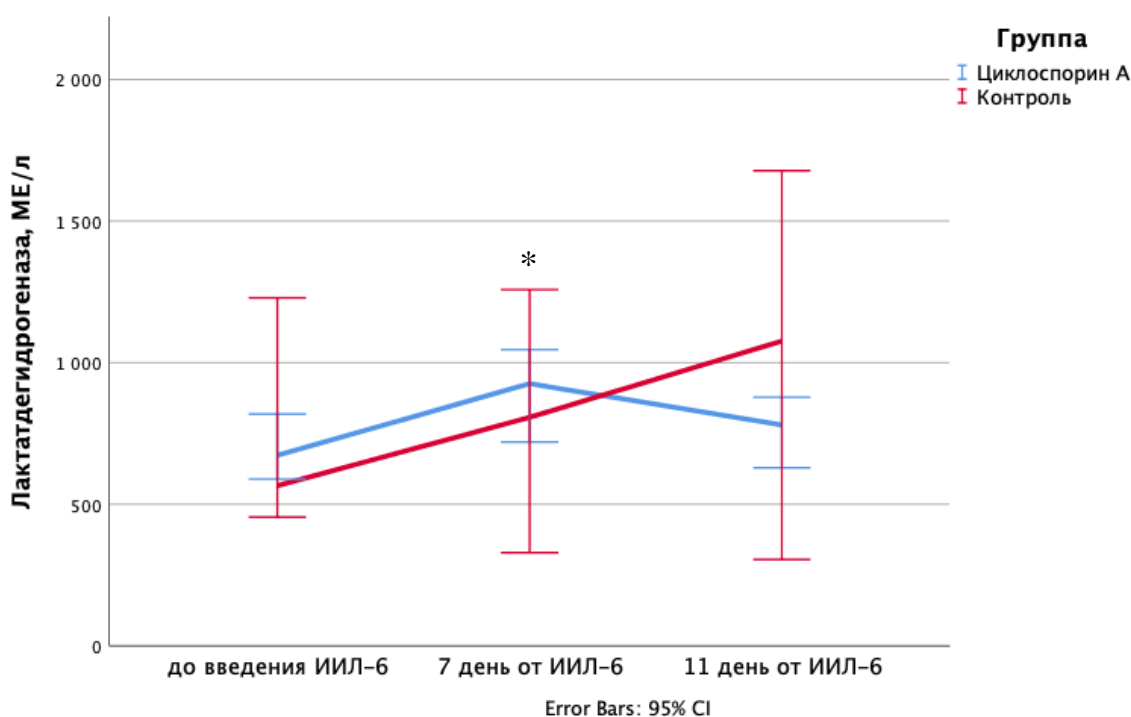


Рисунок 35 – Динамика уровня лактатдегидрогеназы в группах циклоспорина А и контроля, усы – 95% доверительный интервал (\*статистически значимые отличия между группами)

По частоте неблагоприятных событий группа циклоспорина значимо отличалась от группы контроля (Таблица 13). Пациенты группы циклоспорина реже нуждались в эскалации респираторной поддержки, катехоламиновой поддержке и имели ниже летальность. Даже пациенты с ИМТ выше 28 кг/м<sup>2</sup> имели летальность ниже, чем в контрольной группе. Высокий ИМТ является фактором усугубляющим течение заболевания, о чем будет написано далее (п. 4.4.).

Таблица 13 – Частота неблагоприятных событий в группах циклоспорина и контроля, n=98

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

#### 4.4 Прогностические факторы риска неблагоприятного исхода

Для группы циклоспорина выживаемость статистически значимо выше, чем в группе контроля, лог-ранк тест  $p=0,004$ , Отношение шансов (OR) 5,55 (95% ДИ 2,29-13,44).

С помощью пропорциональной модели Кокса установлено, что пациенты группы циклоспорина имеют 67% вероятность более раннего выздоровления, чем пациенты контрольной группы (HR 2 (1,12-3,48),  $p=0,018$ ) (Рисунок 36).

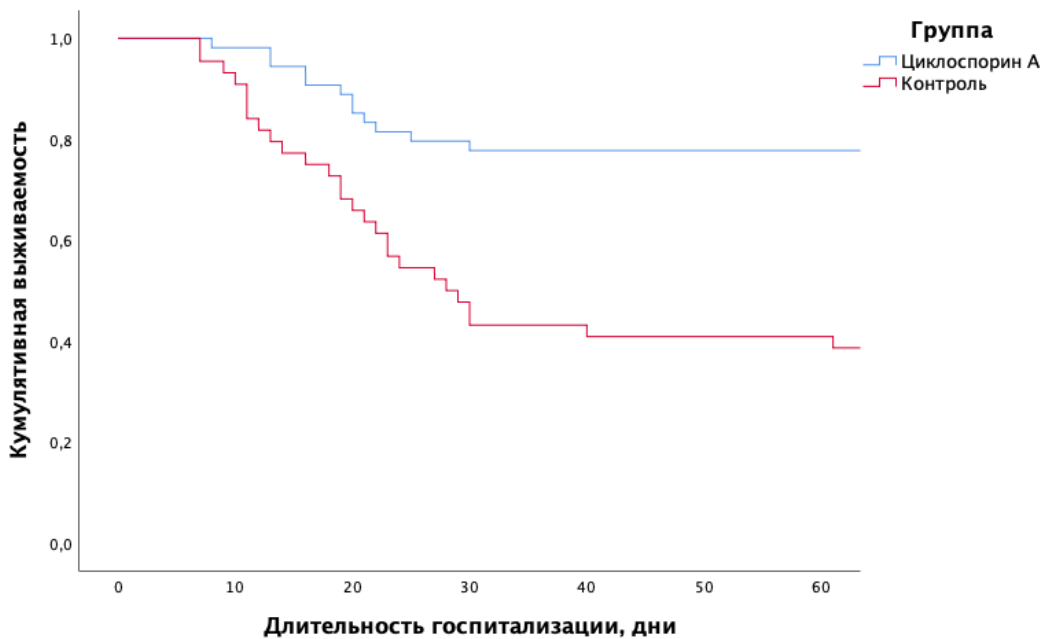


Рисунок 36 – Кумулятивная выживаемость для групп Циклоспорин А и Контроль, Hazard Ratio 2,0 (1,12-3,48),  $p=0,018$  (модель Кокса)

Независимо от проводимой терапии, снижают шансы на выздоровление возраст (HR 1,04 (0,99-1,09),  $p=0,056$ ) и ИМТ (HR 1,10 (1,05-1,15),  $p=0,001$ ).

Несмотря на то, что группы изначально отличались по наличию артериальной гипертензии (АГ), путем построения пропорциональной модели Кокса статистически значимого влияния на исход заболевания обнаружено не было HR 1,45 (0,17-2,96),  $p=0,303$ .

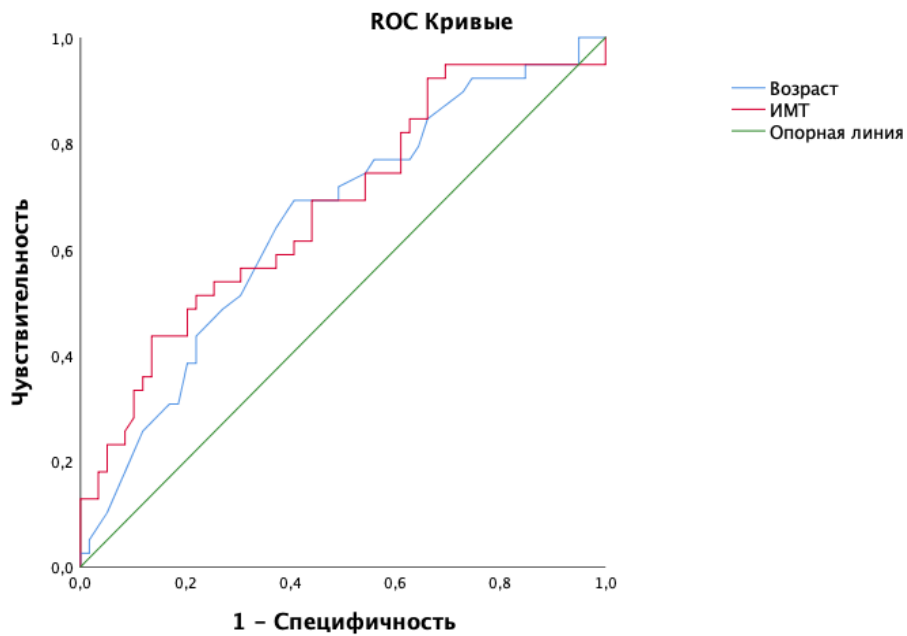
Необходимость в СРАР на 11 день после применения ИИЛ-6 повышает вероятность летального исхода на 88% (HR 7,10 (2,5-20,0),  $p=0,001$ ). СРАР на 7

день повышает вероятность летального исхода на 90% в группе циклоспорина (HR 9,7 (1,2-77,5),  $p=0,032$ ); в контрольной группе – на 84% (HR 5,4 (1,58-18,4),  $p=0,007$ ).

При ЧДД на 7 день после циклоспорина более 22 в мин вероятность летального исхода выше HR 1,38 (1,17-1,61),  $p=0,001$ .

При проведении ROC-анализа выявлены факторы риска летального исхода для больных обеих групп (Рисунки 37–38):

- возраст – площадь под кривой 0,65 (95% ДИ 0,54-0,76),  $p=0,011$ , точка отсечения 58 лет, чувствительность 74%, специфичность 60%;
- ИМТ – площадь под кривой 0,68 (95% ДИ 0,57-0,79),  $p=0,003$ , точка отсечения 30 кг/м<sup>2</sup>, чувствительность 68%, специфичность 58%;
- насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру накануне биологической терапии площадь под кривой 0,66 (95% ДИ 0,54-0,78),  $p=0,010$ , точка отсечения 88%, чувствительность 59%, специфичность 78%;
- насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру через 7 дней от тоцилизумаба, 3 дня от циклоспорина А – площадь под кривой 0,76 (95% ДИ 0,67-0,86),  $p=0,001$ , точка отсечения 86%, чувствительность 85%, специфичность 52%;
- насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру 11 день от тоцилизумаба, 7 день от циклоспорина А – площадь под кривой 0,97 (95% ДИ 0,93-0,99),  $p=0,001$ , точка отсечения 86%, чувствительность 97%, специфичность 75%.



Примечание: Возраст – площадь под кривой 0,65 (95% ДИ 0,54-0,76),  $p=0,011$ , точка отсечения 58 лет, чувствительность 74%, специфичность 60%. Индекс массы тела (ИМТ) – площадь под кривой 0,68 (95% ДИ 0,57-0,79),  $p=0,003$ , точка отсечения 30 кг/м<sup>2</sup>, чувствительность 68%, специфичность 58%.

Рисунок 37 – ROC-кривые для факторов риска летального исхода для больных обеих групп

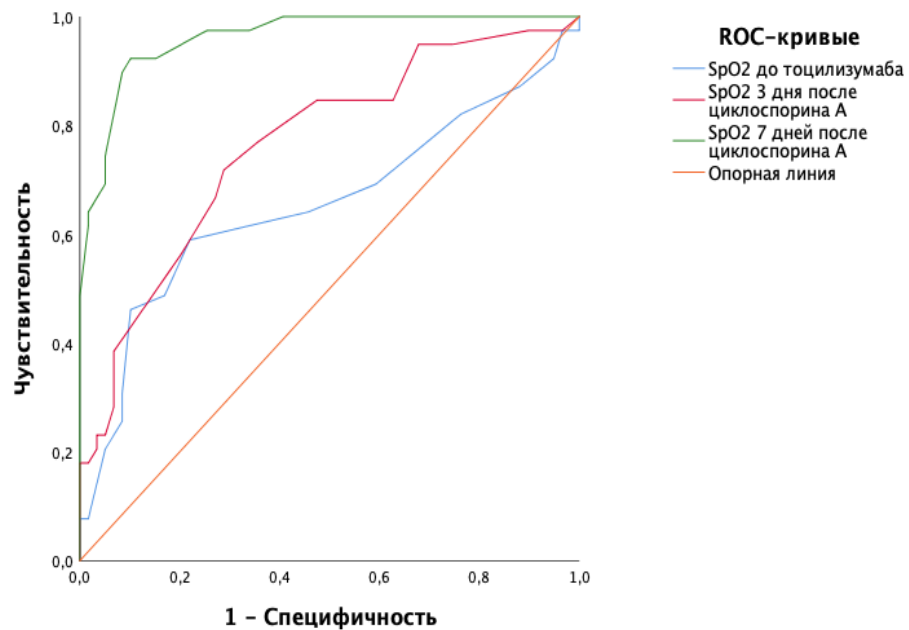


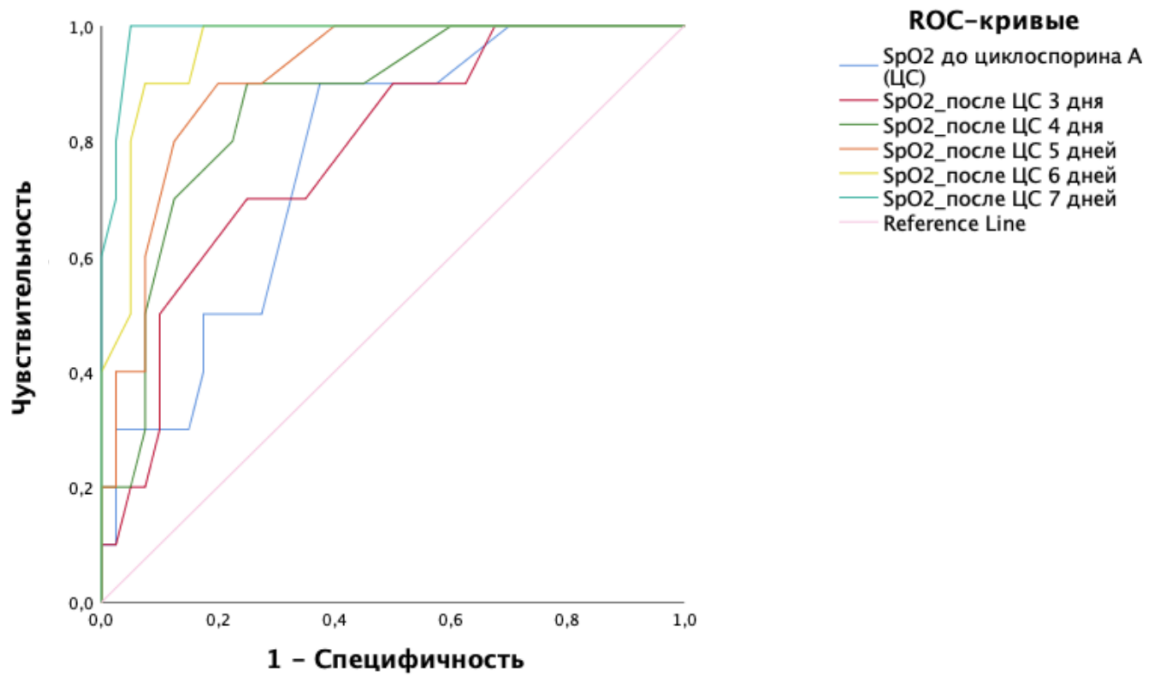
Рисунок 38 – ROC-кривые для факторов риска летального исхода для больных обеих групп

Насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру (SpO<sub>2</sub>) накануне биологической терапии – площадь под кривой 0,66 (95% ДИ 0,54-0,78),  $p=0,010$ , точка отсечения 88%, чувствительность 59%, специфичность 78%. SpO<sub>2</sub> через 7 дней от тоцилизумаба, 3 дня от циклоспорина А – площадь под кривой 0,76 (95% ДИ 0,67-0,86),  $p=0,001$ , точка отсечения 86%, чувствительность 85%, специфичность 52%. SpO<sub>2</sub> через 11 день от тоцилизумаба, 7 день от циклоспорина А – площадь под кривой 0,97 (95% ДИ 0,93-0,99),  $p=0,001$ , точка отсечения 86%, чувствительность 97%, специфичность 75%. SpO<sub>2</sub> накануне биологической терапии – площадь под кривой 0,66 (95% ДИ 0,54-0,78),  $p=0,010$ , точка отсечения 88%, чувствительность 59%, специфичность 78%.

При проведении ROC-анализа выявлены факторы риска летального исхода в группе применения циклоспорина А (Рисунок 39):

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

$p=0,0001$ , точка отсечения менее 82%, чувствительность 100%, специфичность 73%.



Примечание: Насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру (SpO2) накануне введения ЦС; через 3 -7 дней от введения циклоспорина А.

Рисунок 39 – ROC-кривые для факторов риска летального исхода больных группы циклоспорина А (ЦС)

В группе циклоспорина при ЧДД на 7 день после циклоспорина более 22 в мин вероятность летального исхода выше на 58% (HR 1,38 (1,17-1,61),  $p=0,001$ ) (Рисунок 40).

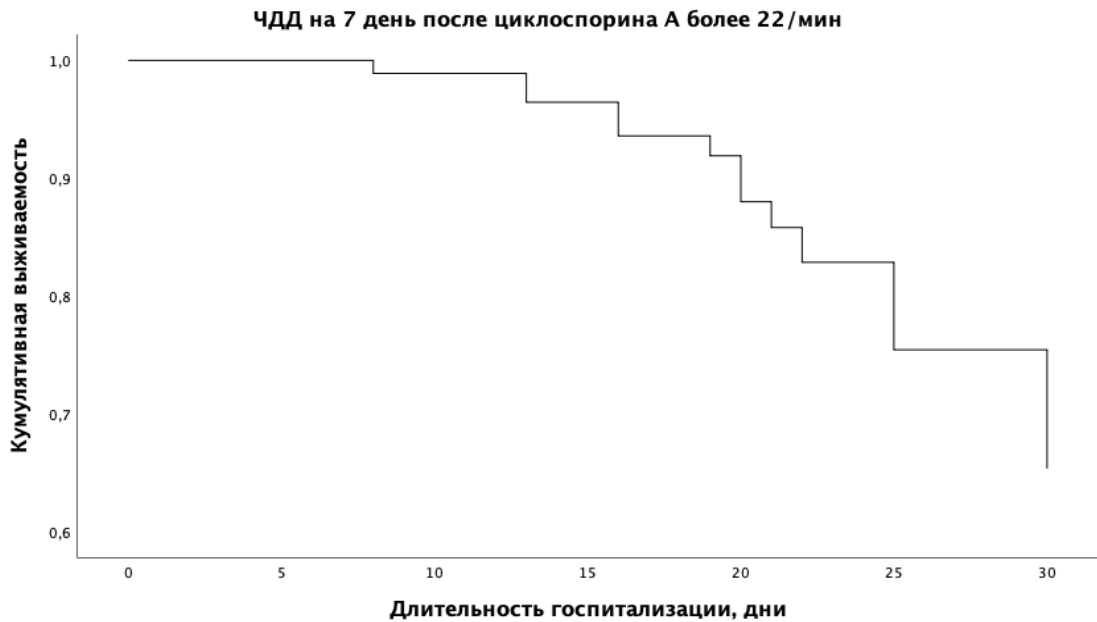


Рисунок 40 – Кумулятивная выживаемость для группы Циклоспорин А при ЧДД на 7 день после циклоспорина более 22 в мин HR 1,38 (1,17-1,61),  $p=0,001$  (модель Кокса)

К 11 дню после применения ингибиторов интерлейкина-6 в группе циклоспорина А тромбоциты были достоверно выше, а креатинин – ниже. Значимых отличий по уровню билирубина между группами отмечено не было. Частота нозокомиальных инфекций (пневмонии и инфекций мочеполовой системы) в группе циклоспорина и в группе контроля составила 13 (24%) vs 12 (27%),  $p=0,367$ . Частота тромботических осложнений в группе циклоспорина и в группе контроля составила 7 (13%) vs 5 (11%),  $p=0,899$ .

#### 4.5 Дискуссия

Основным результатом данного исследования являются снижение летальности, необходимости лечения в ОРИТ, в респираторной и катехоламиновой поддержке пациентов, получивших дополнительно к тоцилизумабу или олоклизумабу и глюкокортикостероидам циклоспорин А в дозе 200 мг в сутки в течение семи дней. Пациенты группы циклоспорина имели 67%-ю вероятность более раннего выздоровления, чем пациенты группы сравнения (HR 2,0 (1,12-3,48),  $p=0,018$ ). Несмотря на то, что данных по применению циклоспорина при COVID-

19 мало, и это в основном обсервационные исследования, наши данные согласуются с результатами нескольких исследований. Одно из них, первое ретроспективное обсервационное исследование с участием 607 пациентов о положительном влиянии Циклоспорина у пациентов с тяжелым течением COVID-19, продемонстрировало, что летальность в группе циклоспорина была в два раза ниже 14,23%, чем без него 29,66% [77].

По нашим данным летальность у пациентов, принимавших циклоспорин А была ниже, чем в группе сравнения (22 vs 61%, соответственно). В исследовании Guisado-Vasco P. время от появления симптомов до начала лечения циклоспорином было 11 дней, в нашем исследовании 13 дней, летальный исход был ассоциирован с такими факторами, как возраст, необходимость применения респираторной поддержки, лейкоцитоз, лимфопения, высокий уровень ферритина, СРБ, анамнез АГ, СД, болезни легких и артериальные тромбозы в анамнезе [77]. Мы получили ряд данных аналогичных исследованию Guisado-Vasco P, это лейкоцитоз, лимфопения, высокие уровни ферритина и СРБ, а также тромбоцитопения. Факторами риска летального исхода (определенными с помощью регрессионной модели Кокса) были возраст старше 58 лет, потребность в респираторной поддержке (СРАР) на 7 день после циклоспорина (11 день после ИИЛ-6), ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup>, сатурация по пульсоксиметру ниже 85,5%, ЧДД на 7 день после введения циклоспорина более 22 в мин.

Таким образом, у пациентов с COVID-19 применение циклоспорина А в дополнение к тоцилизумабу и глюкокортикостероидам может способствовать снижению летальности, необходимости поступления в ОРИТ, а также может предотвратить необходимость эскалации респираторной и катехоламиновой поддержки.

## **ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

### **5.1 Обоснование**

Bourgonje A.R. и соавторы описали потенциальную роль сероводорода (H<sub>2</sub>S) как основного фактора защиты организма-хозяина от SARS-CoV-2 инфекции [267]. Было показано, что низкие уровни H<sub>2</sub>S в сыворотке у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, отрицательно связаны с воспалительными биомаркерами, такими как интерлейкин-6 и С-реактивный белок, а также связаны с неблагоприятным прогнозом [347]. NAC продемонстрировал способность восстанавливать внутриклеточный окислительно-восстановительный дисбаланс в экспериментах *in vitro* [269]. К настоящему времени данных об эффективности терапии NAC при COVID-19 очень мало, и их результаты довольно противоречивы [49, 131, 377]. Основываясь на известных антиоксидантных, противовоспалительных, муколитических и противовирусных свойствах NAC была выдвинута гипотеза, что NAC окажет положительное воздействие на пациентов с COVID-19.

### **5.2 Общая характеристика обследованных пациентов**

Демографические и клинические характеристики пациентов не различались между группами (Таблица 14). Большая часть пациентов каждой группы имели хронические сердечно-сосудистые заболевания вне обострения, треть пациентов злоупотребляли курением.

Таблица 14 – Основные клинико-демографические характеристики пациентов (n=52)

	N-ацетилцистеин, n=27	Контроль, n=25	P между группами
Возраст, лет	62 [52-71]	57 [47-59]	0,081
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,3 [28,5-32,3]	28,7 [25,9-31,1]	0,060
Мужчины, n (%)	16 (59)	13 (52)	0,780
ССЗ, n (%)	18 (67)	16 (64)	0,840
Заболевания легких, n (%)	5 (18,5)	3 (12)	0,705
Сахарный диабет, n (%)	7 (26)	5 (20)	0,746
ХБП, n (%)	3 (11)	2 (8)	0,704
Курение, n (%)	11 (41)	12 (48)	0,598

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХБП – хроническая болезнь почек. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или  $\chi^2$  и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.

### 5.3 Оценка эффективности терапии N-ацетилцистеином у госпитализированных пациентов с COVID-19

Время между появлением симптомов заболевания и введением НАС составило 7,2 [6–9] дней. В 1-й день исследования пациенты обеих групп получали оксигенотерапию через лицевую маску с резервуаром для кислорода. Несмотря на схожую статистически значимую положительную динамику клинических характеристик пациентов обеих групп, что видимо является эффектом основной терапии, были достигнуты и межгрупповые отличия.

На 10-й день терапия НАС привела к увеличению SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на 82% по сравнению с контрольной группой (Таблица 15). Введение НАС значимо снизило оценку по шкалам NEWS2 и Borg в динамике на 10 день терапии и по сравнению с контрольной группой.

Таблица 15 – Динамика клинических показателей пациентов (n=52)

	N-ацетилцистеин, n=27	Контроль, n=25	P между группами
Время от начала заболевания до госпитализации, дни	7 [6-9]	7 [6-8]	0,429
Длительность температуры выше 37,0 градусов Цельсия	9 [9-10]	9 [7-10]	0,399

## Продолжение Таблицы 15

NEWS2 при поступлении, баллы	7 [4-7]	7 [2-7]	0,320
NEWS2 10 день, баллы	3 [2-5] p*=0,001	5 [2-6] p*=0,001	<b>0,004</b>
Borg при поступлении, баллы	4 [4-5]	4 [3,5-5]	0,096
Borg 10 день, баллы	2 [1-2] p*=0,0001	3 [2-3] p*=0,0001	<b>0,0001</b>
ЧСС при поступлении, уд/мин	86 [85-100]	88 [82-100]	0,492
ЧСС, уд/мин, 10 день	80 [75-84] p*=0,0001	76 [74-79] p*=0,001	0,065
ЧДД при поступлении, 1/мин	24 [24-24]	24 [22-25]	0,247
ЧДД, 1/мин, 10 день	18 [18-19] p*=0,0001	18 [18-18,5] p*=0,0001	0,064
Температура при поступлении, градус Цельсия	37,5 [37,1-38,0]	37,4 [37,2-37,6]	0,196
Температура, градус Цельсия, 10 день	36,5 [36,4-36,5] p*=0,0001	36,6 [36,2-36,7] p*=0,0001	0,427
SpO <sub>2</sub> на воздухе при поступлении, %	93 [92-93]	93 [92-94,5]	0,654
SpO <sub>2</sub> на воздухе, %, 10 день	97 [96-98] p*=0,0001	96 [95,5-97] p*=0,0001	<b>0,015</b>
Кислород, л/мин, при поступлении	4 [3-4]	4 [4-4]	0,381
Кислород, л/мин, 10 день	2 [2-2,5]	2 [2-2,3]	0,931
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> при поступлении, %	251 [248-251]	251 [248-272]	0,953
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> на воздухе, %, 10 день	457 [431-466] p*=0,0001	401 [331-457] p*=0,0001	<b>0,006</b>
КТ при поступлении, %	46 [45-50]	39 [36-51]	0,083
КТ 10 день, %	35 [25-35] p*=0,0001	35 [30-45] p*=0,0001	0,118
Примечание: NEWS2 (National Early Warning Score) – шкала раннего реагирования; ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO <sub>2</sub> – насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру. Данные представлены в виде медианы [25–75-й перцентили], p между группами рассчитано методом Манна-Уитни. P* – рассчитано методом Вилкоксона в динамике от предыдущего значения.			

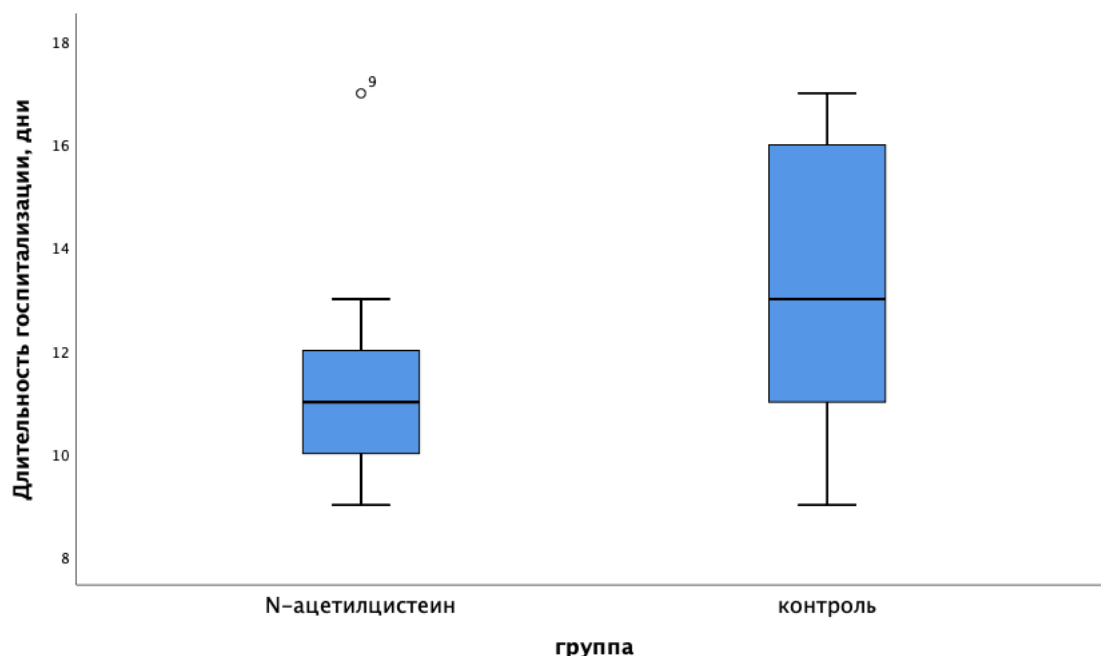
Введение NAC способствовало заметному снижению уровня СРБ по сравнению с контрольной группой (Таблица 16). Все лабораторные показатели группы NAC статистически значимо улучшились, в группе контроля лабораторные данные улучшились только частично. Различия данных в динамике происходили внутри обеих групп, между группами циклоспорина и контроля статистически значимое отличие было по уровню СРБ на 10 день терапии.

Таблица 16 – Динамика лабораторных данных

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

Продолжительность госпитализации была значительно короче в группе НАС 11 [10-12] дней против 13 [11-16] дней ( $p=0,014$ ) (Рисунок 41).

Другие клинические исходы (перевод в ОРИТ, потребность в неинвазивной или инвазивной искусственной вентиляции легких и 28-дневная летальность) значимо не отличались (Таблица 17).



Примечание: Жирная линия – медиана, ящики – 25-75 квартили, усы – 95% доверительный интервал, кружок – выпадающие значения;  $p=0,014$  между группами.

Рисунок 41 – Длительность госпитализации пациентов групп НАС и контрольной

Таблица 17 – Клинические исходы терапии

	N-ацетилцистеин, n=27	Контроль, n=25	P между группами
Длительность госпитализации, дни	11 [10-12]	13 [11-16]	<b>0,014</b>
НИВЛ, n (%)	3 (11)	6 (24)	0,284
Поступление в ОРИТ, n (%)	1 (4)	4 (16)	0,183
ИВЛ, n (%)	1 (4)	4 (16)	0,183
Летальность, n (%)	1 (4)	3 (12)	0,341
Примечание: Данные представлены в виде медианы [25–75-й процентиля] или абсолютных значений (проценты), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или $\chi^2$ и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.			

С помощью регрессионного анализа установлено, что вероятность применения НИВЛ увеличивается с возрастом пациентов на 52% (HR=1,078 [1,003-1,158],  $p=0,041$ ), но не зависит от введения НАС ( $p=0,446$ , лог-ранк тест) (Рисунок 42).

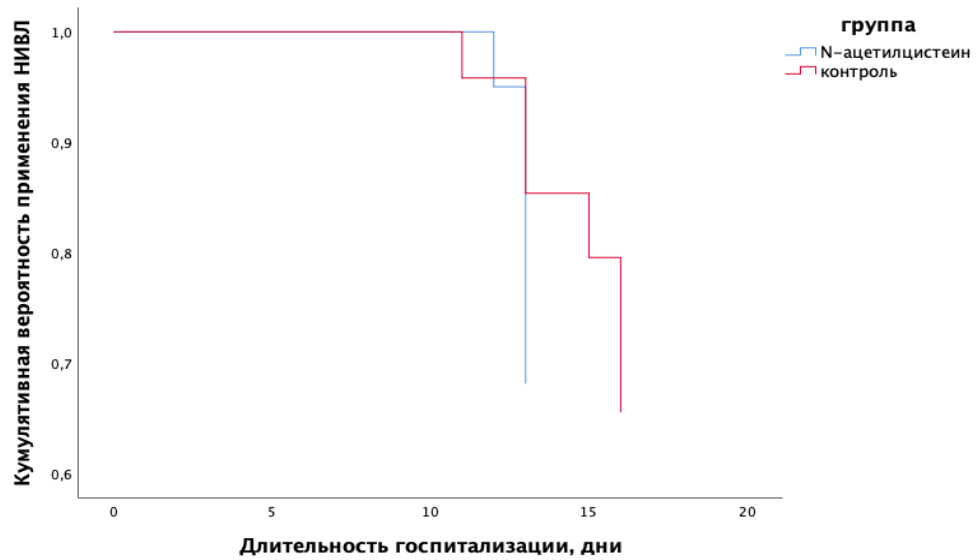


Рисунок 42 – Кумулятивная вероятность необходимости неинвазивной респираторной поддержки выше с возрастом пациента (HR=1,078 [1,003-1,158],  $p=0,041$ ), но не зависит от введения НАС ( $p=0,446$ , лог-ранк тест)

Возраст является предиктором высокой вероятности применения НИВЛ в общей когорте пациентов. ROC-анализ: площадь под кривой 0,79 [0,61-0,96],  $p=0,007$ ; точка отсечения старше 57 лет, чувствительность 89%, специфичность 46% (Рисунок 43).

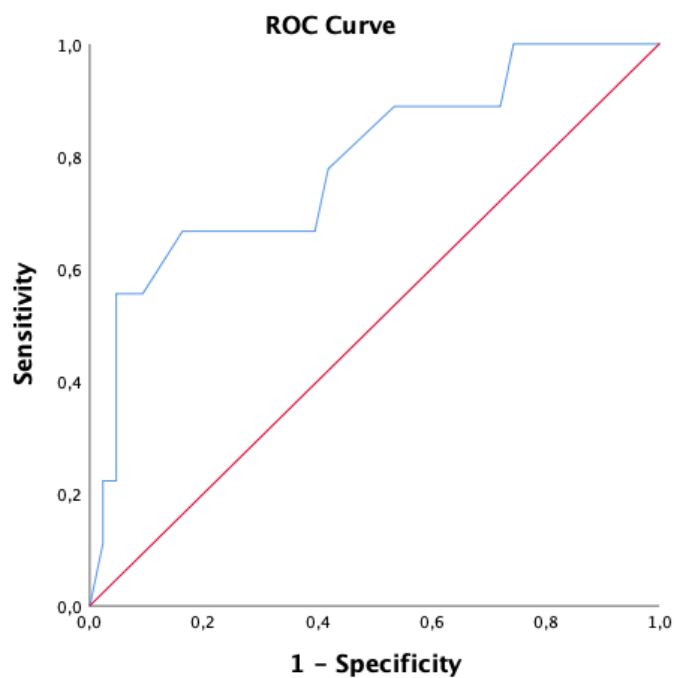


Рисунок 43 – ROC-анализ для прогнозирования вероятности применения НИВЛ по возрасту пациента

## 5.4 Дискуссия

Наше исследование показало, что терапия NAC обеспечивает значительное улучшение параметров оксигенации и снижение СРБ, оценки по шкалам NEWS2 и Borg и снижает продолжительность госпитализации у пациентов с COVID-19.

В исследуемой когорте пациентов нами выявлен предиктор вероятности применения НИВЛ – это возраст пациентов старше 57 лет, зависимости от NAC-терапии выявлено не было. Полученные нами данные согласуются с большинством исследований, проведенных за три года пандемии: NAC обладает противовоспалительной активностью, и может быть дополнительной терапией при отсутствии противопоказаний. Недавно опубликованный мета-анализ предполагает, что NAC может оказать положительное влияние на исход COVID-19, в частности, значительно снизить уровни СРБ и D-димера и значительно увеличить насыщение гемоглобина кислородом, что способствует снижению летальности [272].

## ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО СУРФАКТАНТА ПРИ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

### 6.1. Обоснование

Мишенью для вируса SARS-CoV-2 являются альвеолоциты II типа, гибель которых сопровождается выраженным снижением синтеза легочного сурфактанта [362]. Дефицит сурфактанта признан значимой причиной коллабирования альвеол с развитием микроателектазирования и тяжелого нарушения вентиляционно-перфузионных отношений.

Нарушение регуляции функции сурфактанта может привести к альвеолярному коллапсу и воспалению, увеличению проницаемости капилляров, отеку и тромбозу микрососудов [50, 179].

На сегодняшний день имеется лишь несколько исследований с ограниченным числом пациентов, в которых описывается потенциал лечения экзогенным сурфактантом при ОРДС, ассоциированном с COVID-19 [357, 358, 359].

### 6.2 Общая характеристика обследованных пациентов

Основные антропометрические и анамнестические данные пациентов представлены в Таблице 18. Значимых различий в среди пациентов получавших и не получавших сурфактант-терапию не обнаружено, за исключением пациентов-курильщиков, которые в группе сурфактанта употребляли меньшее количество пачек сигарет в год.

Таблица 18 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, n = 65

	Сурфактант, n=33	Контроль, n=32	P между группами
Возраст, лет	59 [53-69]	63,5 [50,5-68,5]	0,880
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29 [25-33]	31 [27-34]	0,240

## Продолжение Таблицы 18

Мужчины, n (%)	18 (54)	23 (72)	0,148
ССЗ, n (%)	19 (58)	15 (47)	0,453
Сахарный диабет, n (%)	9 (27)	8 (25)	0,530
ХОБЛ, n (%)	1 (3)	2 (6,3)	0,613
Бронхиальная астма, n (%)	0	1 (3,1)	0,492
Онкологические заболевания, n (%)	1 (3)	0	1,000
Курение, n (%)	14 (42)	9 (28)	0,301
Курение, пачек/год	15 [9,3-25,5]	30 [18,5-35]	0,013
Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й процентиля), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или $\chi^2$ и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.			

### 6.3 Оценка эффективности ингаляционной терапии сурфактантом у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2

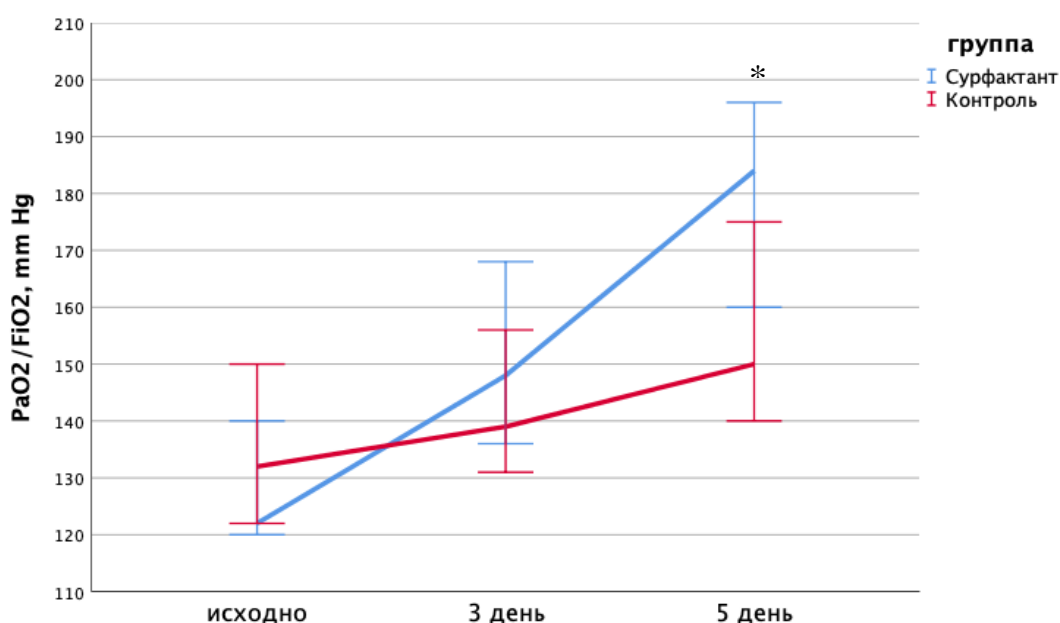
Динамика состояния пациентов, клинические данные и особенности оксигенации представлены в таблице ниже. Оценка по шкале NEWS2 при включении в исследование была выше у пациентов группы сурфактанта, что сопровождалось и более глубоким исходным нарушением оксигенации. Однако, на фоне лечения в группе сурфактанта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

Значительно меньше пациентов в группе сурфактанта были переведены в ОРИТ и переведены на ИВЛ по сравнению с контрольной группой. Продолжительность ИВЛ и общая продолжительность госпитализации были короче в группе сурфактанта по сравнению с контрольной группой. Летальность существенно не отличалась между группами (Таблица 19).

Таблица 19 – Динамика состояния пациентов, получающих сурфактант-терапию и контрольной группы, n=65

	Сурфактант, n=33	Контроль, n=32	P между группами
От начала заболевания до госпитализации, дни	10,5 [8,8-15]	12 [9-15]	0,308
NEWS2 баллы при поступлении	8 [4,3-9,8]	5 [3-8]	<b>0,038</b>
NEWS2, баллы, день 5	3 [2-4] <b>p*=0,002</b>	4 [2,8-5,3] p*=0,181	0,208
Borg scale (при поступлении), баллы	6 [3,8-8,5]	4 [2-8]	0,107
Borg scale (день 3), баллы	3 [2-8]	4 [2-8]	0,952
Borg scale (день 5), баллы	4 [1,5-6] p*=0,180	1 [0-6] p*=0,373	0,207
ЧДД 1/мин при поступлении	26 [22,5-32,8]	24 [20,5-26]	<b>0,012</b>
ЧДД, 1/мин, день 3	24 [20,5-26] <b>p*=0,003</b>	24 [20,5-26] p*=0,163	0,879
ЧДД, 1/мин, день 5	20 [20-23,5] p*=0,401	22 [20-24] p*=0,163	0,456
Температура (при поступлении), градус Цельсия	37,7 [37,3-38]	37,1 [36,6-38]	<b>0,012</b>
Температура, градус Цельсия (день 5)	37 [36,6-37,2] p*=0,0001	36,8 [36,6-37,2] p*=0,085	0,508
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mm Hg (при поступлении)	122 [112-160]	132 [120-156]	0,442
Примечание: НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; NEWS2 (National Early Warning Score) – шкала раннего реагирования; КТ – компьютерная томография; ЧДД – частота дыхательных движений. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или $\chi^2$ и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных. P* – рассчитано методом Вилкоксона в динамике от предыдущего значения.			

Индекс PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> значительно увеличился в группе применения сурфактанта, этот показатель был значимо выше по сравнению с контрольной группой на 5-е сутки лечения (Рисунок 44, Таблица 20). Прирост индекса PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на 3 день терапии на 21% в группе сурфактанта, на 5% в контрольной группе; на 5 день терапии – 24% и 8%, соответственно.



Примечание: По оси Y – PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, мм. рт.ст. (соотношение напряжения кислорода в артериальной крови и доли кислорода во вдыхаемом воздухе); по оси X – исходные значения, 3 и 5 день терапии. Данные представлены как медиана и 95% доверительный интервал (\*статистически значимое отличие между группами исследования).

Рисунок 44 – Влияние ингаляции сурфактанта на параметры оксигенации у пациентов при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, вне зависимости от объема респираторной поддержки

Таблица 20 – Основные показатели эффективности сурфактант-терапии в течение 5 дней лечения

	Сурфактант, n=33	Контроль, n=32	P между группами
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mm Hg (при поступлении)	122 [112-160]	132 [120-156]	0,442
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mm Hg (день 3)	148 [128-186] <b>p*=0,0001</b>	139 [114-167] p*=0,266	0,158
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mm Hg (день 5)	184 [156-212] <b>p*=0,002</b>	150 [96-190] p*=0,210	<b>0,017</b>
КТ исходно, стадия	3 [3-4]	3 [3-4]	0,232
КТ 5 день, стадия	3 [2-4] <b>p*=0,052</b>	2,5 [2-3,8] p*=0,257	0,389
Длительность госпитализации, дни	<b>18 [16-27]</b>	<b>26 [21-31]</b>	<b>0,003</b>
Длительность НИВЛ, дни	<b>7 [3-13]</b>	<b>11 [5-22]</b>	<b>0,002</b>
ИВЛ, n (%)	<b>6 (18)</b>	<b>13 (41)</b>	<b>0,047</b>
ОРИТ, n (%)	<b>8 (24)</b>	<b>15 (47)</b>	<b>0,056</b>

## Продолжение Таблицы 20

Летальность, n (%)	5 (15)	9 (28)	0,240
Примечание: Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или $\chi^2$ и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных. P* – рассчитано методом Вилкоксона в динамике от предыдущего значения.			

Это позволило предупредить дальнейшее ухудшение состояния, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) потребовался только 24% пациентов группы сурфактанта (Рисунок 45). При этом у 47% пациентов контрольной группы продолжалось ухудшение газообмена, что потребовало эскалации терапии в виде инвазивной респираторной поддержки в условиях ОРИТ (Рисунок 46). Отмечена значимая динамика степени поражения легких по данным КТ в группе сурфактанта.

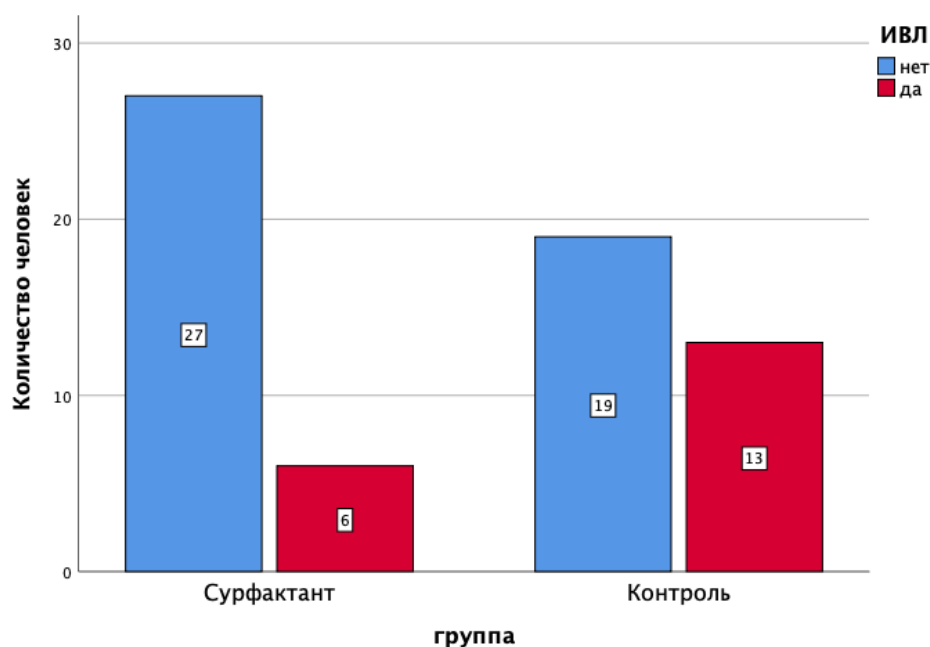


Рисунок 45 – Распределение пациентов по необходимости проведения интубации трахеи и инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в группах сурфактанта и контроля; p между группами 0,047

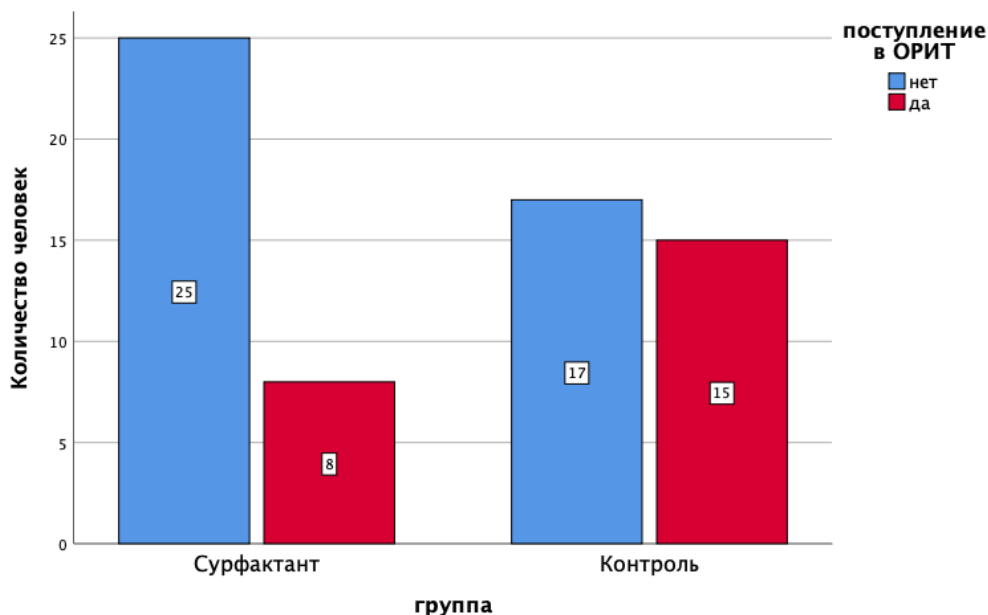


Рисунок 46 – Распределение пациентов по необходимости лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в группах сурфактанта и контроля;  $p$  между группами 0,056

Летальность не отличалась между группами, но количество умерших пациентов было выше в контрольной группе по сравнению с группой, получавшей сурфактант (Рисунок 47).

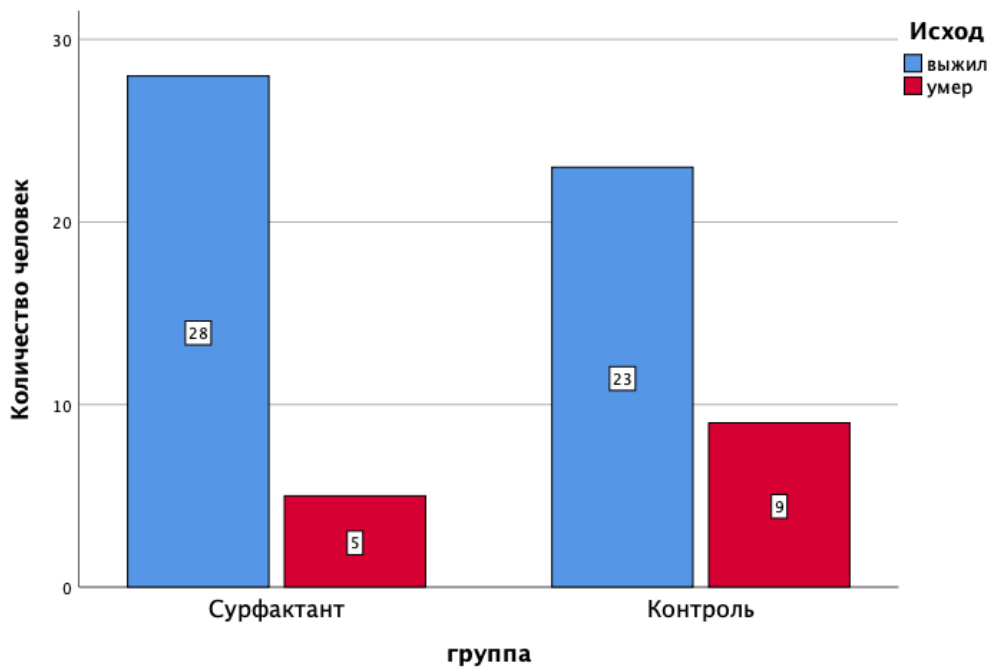


Рисунок 47 – Распределение пациентов по исходу заболевания в группах сурфактанта и контроля; статистически значимых отличий нет

При анализе исходных лабораторных данных отличий между группами не найдено (Таблица 21). В динамике на 5 день терапии отмечен значимый рост уровня лейкоцитов в контрольной группе. Другие лабораторные данные при межгрупповом сравнении были сопоставимы. Выявлена большая положительная динамика в группе сурфактанта в виде статистически значимого роста лимфоцитов и снижения СРБ (Рисунки 48–51).

Таблица 21 – Лабораторные показатели пациентов в зависимости от назначения ингаляции сурфактанта

	Сурфактант, n=33	Контроль, n=32	P между группами
Лейкоциты, тыс/мкл (при поступлении)	6 [5,1-8,3]	6,8 [4,4-9,4]	1,000
Лейкоциты, тыс/мкл (день 5)	7,4 [5,6-10,3] p*=0,446	9,2 [8,2-12,5] <b>p*=0,003</b>	<b>0,028</b>
Лимфоциты, тыс/мкл (при поступлении)	0,85 [0,56-1,25]	0,70 [0,65-1,20]	0,983
Лимфоциты, тыс/мкл (день 5)	1,2 [0,9-1,6] <b>p*=0,003</b>	1,4 [0,58-2,5] p*=0,065	0,802
С-реактивный белок, mg/L (при поступлении)	121 [56-150]	119 [52-170]	0,833
С-реактивный белок, mg/L (день 5)	11,7 [4,3-109] <b>p*=0,001</b>	40 [14-115] p*=0,070	0,224
D-димер, µg/mL (при поступлении)	3,7 [1,5-5,6]	1,7 [0,73-4,58]	0,174
D-димер, µg/mL (день 5)	1,3 [0,87-1,80] p*=0,109	2,33 [0,90-9,62] p*=0,182	0,239

Примечание: Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни. P\* – рассчитано методом Вилкоксона в динамике от предыдущего значения.

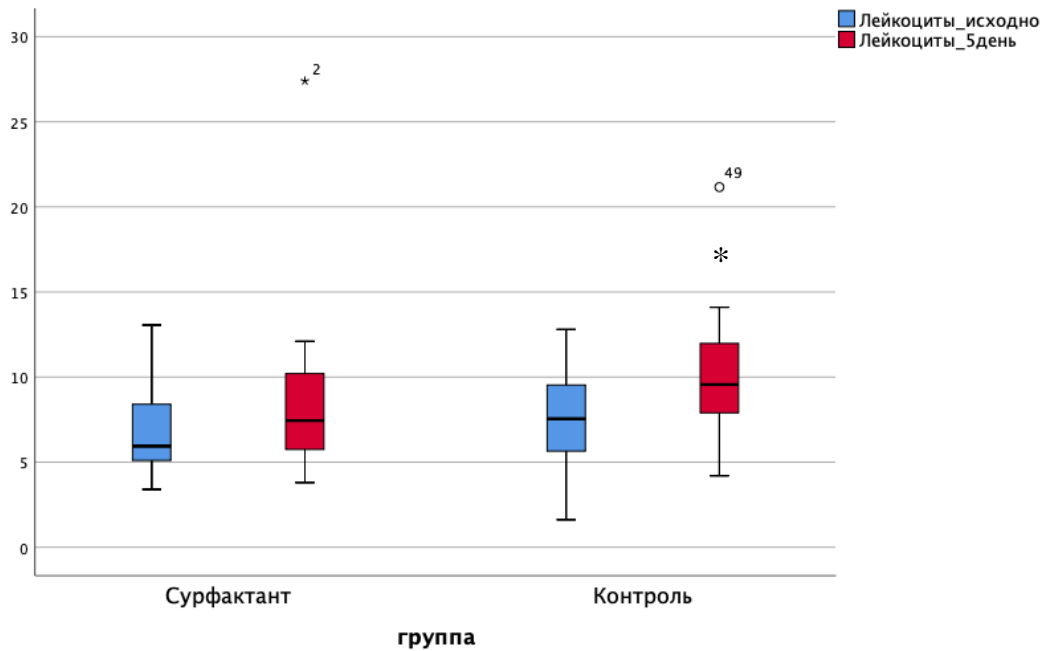


Рисунок 48 – Динамика уровня лейкоцитов исходно и на 5 день терапии в группах сурфактанта и контроля, жирная линия – медиана, ящики – 25-75 квартили, усы – 95% доверительный интервал; кружок – выпадающее значения (\*статистически значимые отличия между группами)

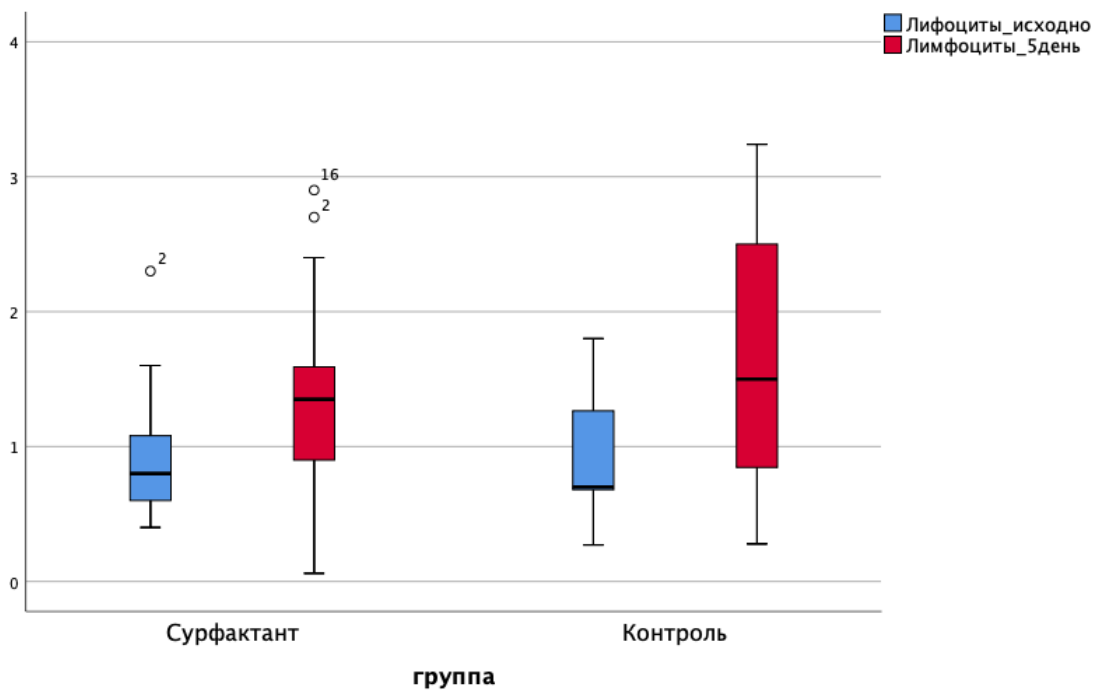


Рисунок 49 – Динамика уровня лимфоцитов исходно и на 5 день терапии в группах сурфактанта и контроля, жирная линия – медиана, ящики – 25-75 квартили, усы – 95% доверительный интервал; кружок – выпадающее значения

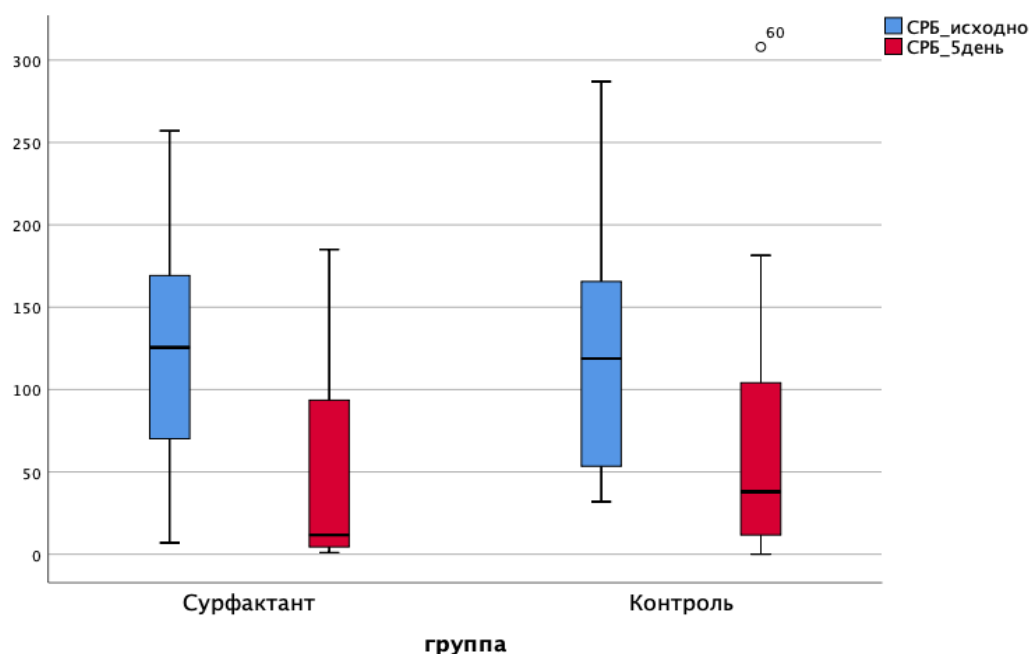


Рисунок 50 – Динамика уровня С-реактивного белка исходно и на 5 день терапии в группах сурфактанта и контроля, жирная линия – медиана, ящики – 25-75 квантили, усы – 95% доверительный интервал; кружок – выпадающее значения

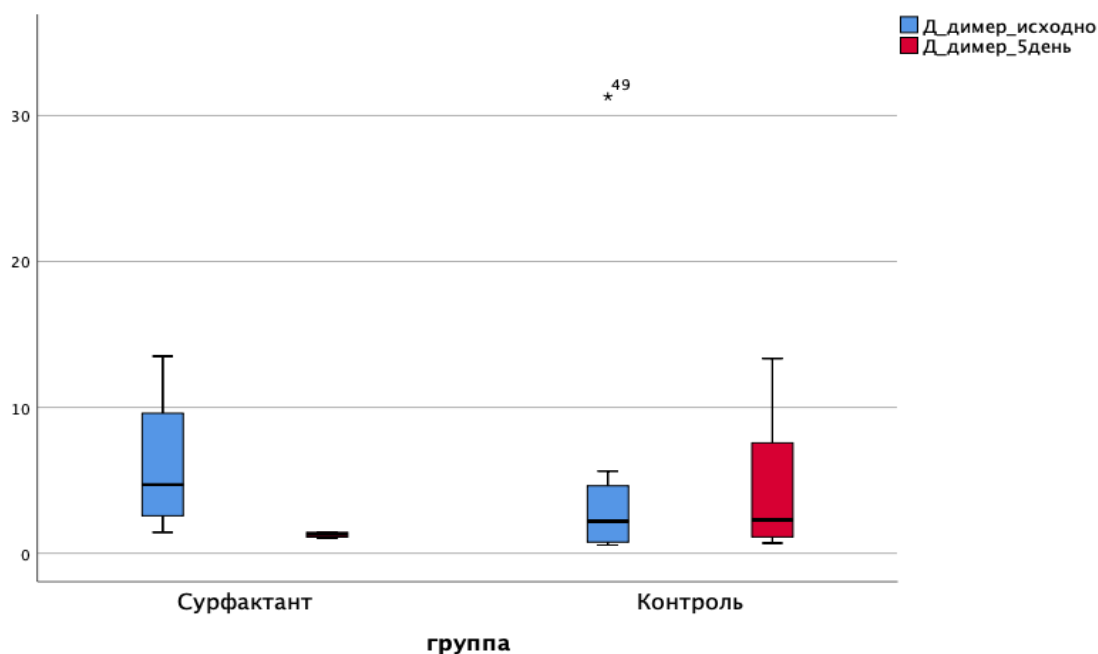


Рисунок 51 – Динамика уровня Д-димера исходно и на 5 день терапии в группах сурфактанта и контроля, жирная линия – медиана, ящики – 25-75 квантили, усы – 95% доверительный интервал; звездочка – выпадающее значения

### 6.3.1 Оценка эффективности ингаляционной терапии сурфактантом у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 в зависимости от пола

При анализе характеристик пациентов группы сурфактанта в зависимости от пола выявлены особенности лабораторных данных исходно и в динамике среди мужчин и женщин (Таблица 22), разницы в летальности не обнаружено.

Таблица 22 – Клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от пола в группе сурфактанта

	Мужчины, n=18	Женщины, n=15	P между группами
Возраст, лет	57 [51,8-66,8]	63 [53-73]	0,163
Лимфоциты, тыс/мкл (при поступлении)	0,6 [0,51-0,90]	1,1 [0,9-1,4]	<b>0,018</b>
Лимфоциты, тыс/мкл (день 5)	0,9 [0,85-1,5] <b>p*=0,011</b>	1,6 [1,1-2,5] p*=0,086	<b>0,028</b>
С-реактивный белок, mg/L (при поступлении)	134 [105-196]	79 [39-140]	<b>0,033</b>
С-реактивный белок, mg/L (день 5)	32 [5,1-130] <b>p*=0,008</b>	8 [3,7-52] <b>p*=0,047</b>	0,353
D-димер, µg/mL (при поступлении)	2,7 [0,98-4,2]	5,1 [4-8,1]	<b>0,018</b>
D-димер, µg/mL (день 5)	1,4 [1,1-1,43] p*=0,180	1,2 [0,3-1,2] p*=0,317	0,999
Летальность, n (%)	2 (11)	3 (20)	0,639
Примечание: Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й процентиля), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или $\chi^2$ и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных. P* – рассчитано методом Вилкоксона в динамике от предыдущего значения.			

При анализе характеристик пациентов группы контроля в зависимости от пола выявлены отличия при поступлении среди мужчин и женщин (Таблица 23), разницы в летальности не обнаружено.

Таблица 23 – Клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от пола в группе контроля

	Мужчины, n=23	Женщины, n=9	P между группами
Возраст, лет	58,5 [48,8-66,5]	69 [63-74,3]	<b>0,018</b>
NEWS2 при поступлении	5,5 [4,3-8,8]	4 [2-4]	<b>0,055</b>
Температура (при поступлении)	37,4 [36,8-38]	36,6 [36,4-37,3]	<b>0,043</b>

## Продолжение Таблицы 23

Летальность, n (%)	7 (30)	2 (22)	0,642
Примечание: Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили), р между группами рассчитано методом Манна-Уитни или $\chi^2$ и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.			

### 6.3.2 Оценка эффективности ингаляционной терапии сурфактантом у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 в зависимости от возраста

При анализе характеристик пациентов группы сурфактанта в зависимости от возраста выявлены отличия в лабораторных данных при поступлении, пациенты старше 60 лет имели выше уровень лимфоцитов и Д-димера, но ниже уровень СРБ (Таблица 24). Лабораторные данные в динамике на 5 день терапии между возрастными группами были сопоставимы, различия в летальности не обнаружено.

Таблица 24 – Клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от возраста в группе сурфактанта

	Младше 59 лет, n=17	Старше 60 лет, n=16	Р между группами
Лимфоциты, тыс/мкл (при поступлении)	0,6 [0,5-0,95]	1,1 [0,8-1,45]	<b>0,026</b>
Лимфоциты, тыс/мкл (день 5)	1,35 [0,88-2,18]	1,35 [0,92-1,58]	0,965
С-реактивный белок, mg/L (при поступлении)	150 [126-196]	90 [40-122]	<b>0,008</b>
С-реактивный белок, mg/L (день 5)	10 [4-124]	22,5 [3,3-114]	0,999
Д-димер, $\mu\text{g/mL}$ (при поступлении)	2,7 [0,53-3,7]	5,1 [3,8-6,2]	<b>0,014</b>
Д-димер, $\mu\text{g/mL}$ (день 5)	1,1 [0,31-1,1]	1,43 [1,17-1,43]	0,200
Летальность, n (%)	1 (6)	3 (18)	0,333

При анализе характеристик пациентов группы контроля в зависимости от возраста выявлены отличия в данных при поступлении, пациенты старше 60 лет имели выше уровень Д-димера, но ниже температуру (Таблица 25). На 5 день терапии между возрастными группами данные показатели были сопоставимы, различия в летальности не обнаружено.

Таблица 25 – Клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от возраста в группе контроля

	Младше 59 лет, n=13	Старше 60 лет, n=19	Р между группами
D-димер, µg/mL (при поступлении)	0,71 [0,52-1,92]	2,2 [1,5-5,1]	<b>0,012</b>
D-димер, µg/mL (день 5)	2,08 [0,71-91,4]	2,6 [1,03-12,1]	0,573
Температура (при поступлении)	37,8 [36,8-38,4]	36,9 [36,3-37,4]	<b>0,028</b>
Летальность, n (%)	2 (15)	6 (31)	0,419
Примечание: Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля), р между группами рассчитано методом Манна-Уитни. Р* – рассчитано методом Вилкоксона в динамике от предыдущего значения.			

### 6.3.3 Оценка эффективности ингаляционной терапии сурфактантом у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 в зависимости от статуса курения

Выявлены ряд особенностей пациентов группы сурфактанта в зависимости от пристрастия к курению (Таблица 26). При поступлении частота дыхания у курящих пациентов была выше, что сочеталось с большей длительностью госпитализации, несмотря на преобладание сердечно-сосудистой патологии у некурящих пациентов. Летальность не отличалась.

Таблица 26 – Клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от пристрастия к курению в группе сурфактанта

	Курильщики, n=14	Некурящие, n=19	Р между группами
Длительность госпитализации, дни	22,5 [18-29,5]	17 [14,5-22,5]	<b>0,040</b>
ЧДД при поступлении, 1/мин	28 [26-33,5]	24 [20,8-32,5]	<b>0,034</b>
ССЗ, n (%)	5 (36)	14 (74)	<b>0,029</b>
Летальность, n (%)	2 (14)	3 (16)	0,905
Примечание: Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й процентиля), р между группами рассчитано методом Манна-Уитни или $\chi^2$ и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных. Р* – рассчитано методом Вилкоксона в динамике от предыдущего значения.			

#### 6.4 Прогностические факторы риска неблагоприятного исхода

Для первичного выявления факторов, связанных с конечными точками исследования был проведен корреляционный анализ. В корреляционном анализе выявлена слабая положительная связь наличия сахарного диабета и потребности в ИВЛ (коэффициент корреляции Спирмена,  $r=0,310$ ,  $p=0,012$ ). Оценка по шкале NEWS2 на 5 день умеренно положительно коррелировала с потребностью в лечении в условиях ОРИТ, ИВЛ и исходом заболевания ( $r=0,462$ ,  $p=0,002$ ;  $r=0,340$ ,  $p=0,024$ ;  $r=0,426$ ,  $p=0,004$ , соответственно). Лабораторные данные умеренно коррелировали с потребностью в лечении в условиях ОРИТ, ИВЛ и исходом заболевания (Таблица 27).

Таблица 27 – Корреляционная связь лабораторно-инструментальных данных с конечными точками исследования

	Перевод в ОРИТ	Потребность ИВЛ	Исход заболевания	Длительность госпитализации
Группа контроля	-	-	-	0,419, $p=0,002$
Мужской пол	-	-	-	0,302, $p=0,028$
Лейкоциты 5 день	0,393, $p=0,015$	0,338, $p=0,038$	-	-
Лимфоциты 5 день	-0,446, $p=0,006$	-0,461, $p=0,005$	-	-
СРБ 5 день	0,382, $p=0,016$	0,363, $p=0,023$	0,369, $p=0,021$	-
Д-димер 5 день	0,567, $p=0,009$	0,482, $p=0,031$	0,531, $p=0,016$	-
КТ, степень, 5 день	-	0,481, $p=0,011$	0,385, $p=0,047$	0,524, $p=0,007$
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> исходно	-0,357, $p=0,004$	-0,296, $p=0,017$	-	-0,363, $p=0,008$
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 3 день	-0,564, $p=0,0001$	-0,516, $p=0,0001$	-0,442, $p=0,0001$	-0,398, $p=0,003$
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 5 день	-0,630, $p=0,0001$	-0,587, $p=0,0001$	-0,497, $p=0,0001$	-0,411, $p=0,002$
NEWS2 5 день	-	-	-	0,411, $p=0,010$

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, КТ – компьютерная томография; указаны коэффициент корреляции Спирмена и уровень статистической значимости.

Несмотря на то, что группы не отличались по летальности (Рисунок 52), они изначально значимо отличались по тяжести состояния, оцененной по шкале NEWS2, температуре и частоте дыхания. При анализе данных показателей как предикторов исхода терапии, ни один из вышеперечисленных факторов не достиг статистической значимости в прогнозировании.

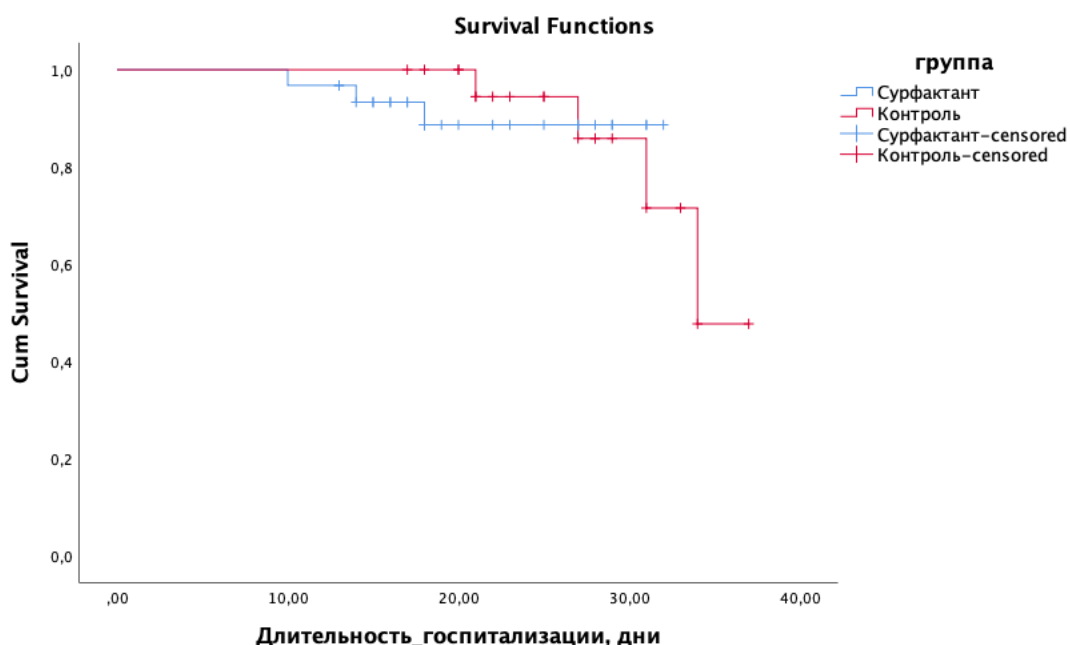


Рисунок 52 – Кривые Каплана-Майера о вероятности летального исхода в группах сурфактанта и контроля,  $p=0,879$  (лог-ранк тест)

Несмотря на значимые отличия в показателях необходимости ИВЛ, лечения в ОРИТ, длительности НИВЛ и длительности госпитализации на летальность эти данные не влияли.

В общей когорте пациентов необходимость в лечении в ОРИТ на 95% увеличивала вероятность летального исхода (Hazard Ratio=17,7 [2,2-142],  $p=0,007$ ) и не зависела от применения сурфактанта и сроков от начала заболевания до госпитализации (Рисунки 53–54).

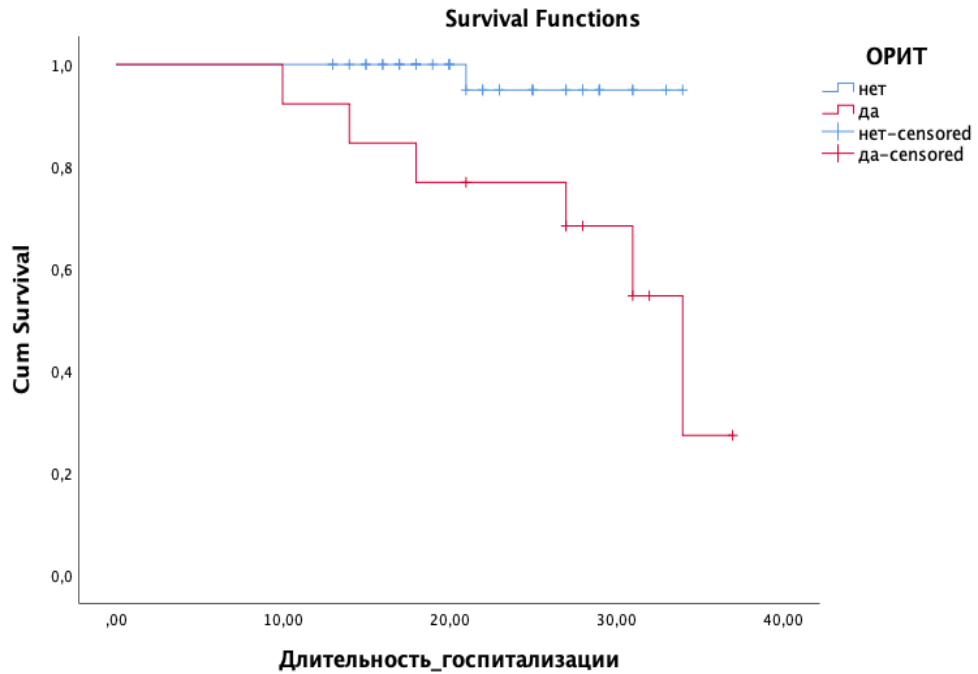


Рисунок 53 – Кривые Каплана-Майера о вероятности летального исхода в общей когорте пациентов в течение госпитализации,  $p=0,008$  (лог-ранк тест)

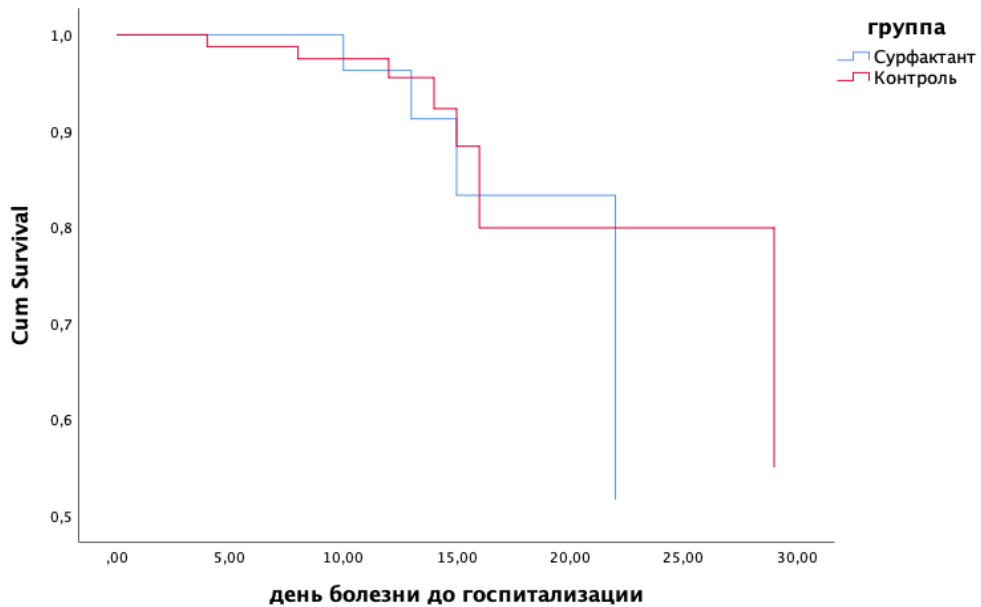


Рисунок 54 – Регрессия Кокса вероятности летального исхода в группах сурфактанта и контроля в зависимости от сроков госпитализации

При проведении ROC-анализа выявлены факторы риска летального исхода для больных обеих групп (Рисунок 55):

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> исходно – площадь под кривой 0,67 (95% ДИ 0,50-0,83), p=0,061, точка отсечения менее 160 мм рт ст, чувствительность 93%, специфичность 25%;
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на 3 день терапии – площадь под кривой 0,81 (95% ДИ 0,68-0,94), p=0,0001, точка отсечения менее 140 мм рт ст, чувствительность 86%, специфичность 69%;
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на 5 день терапии – площадь под кривой 0,85 (95% ДИ 0,73-0,97), p=0,0001, точка отсечения менее 175 мм рт ст, чувствительность 93%, специфичность 55%.

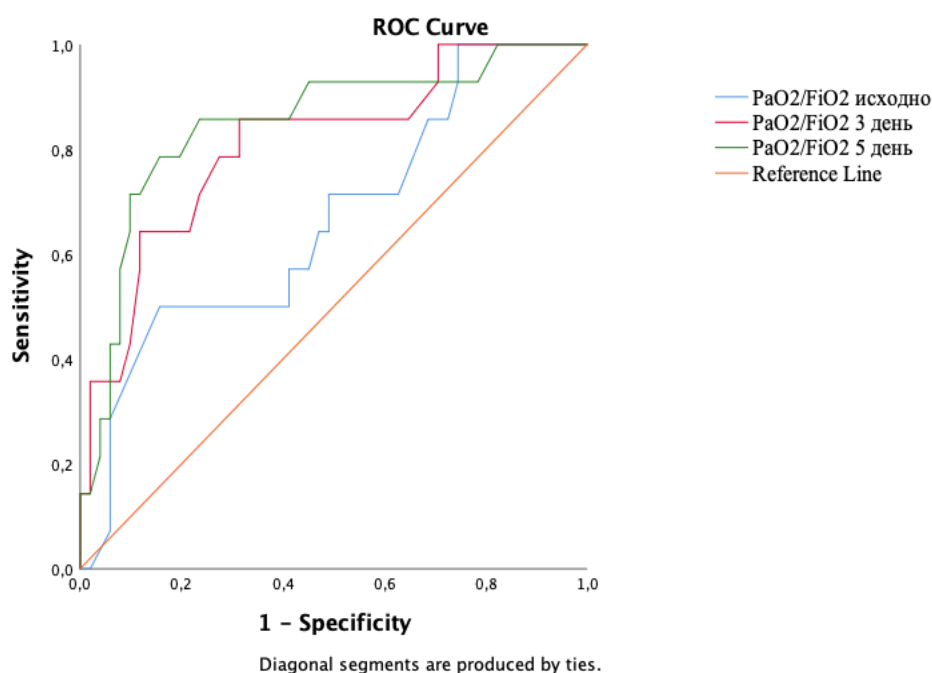


Рисунок 55 – ROC-кривые для факторов риска летального исхода для больных обеих групп

При проведении ROC-анализа выявлены факторы риска летального исхода для больных группы Сурфактанта (Рисунок 56):

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на 5 день терапии – площадь под кривой 0,87 (95% ДИ 0,74-1,00), p=0,009, точка отсечения менее 175 мм рт ст, чувствительность 100%, специфичность 68%.

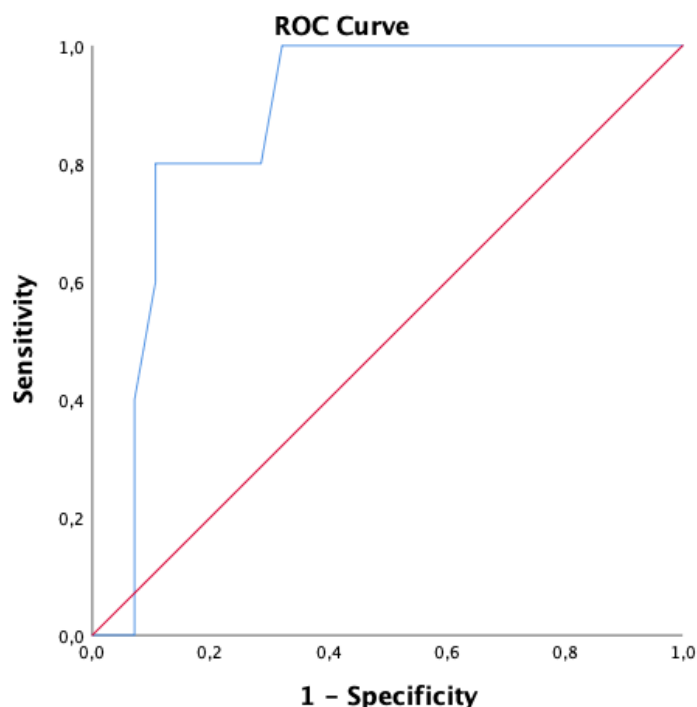


Рисунок 56 – ROC-кривая для фактора риска летального исхода для больных группы Сурфактанта

При проведении ROC-анализа выявлены факторы риска летального исхода для больных группы контроля (Рисунок 57):

- $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  исходно – площадь под кривой 0,72 (95% ДИ 0,52-0,91),  $p=0,062$ , точка отсечения менее 160 мм рт ст, чувствительность 89%, специфичность 26%;
- $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  на 3 день терапии – площадь под кривой 0,84 (95% ДИ 0,67-1,00),  $p=0,003$ , точка отсечения менее 140 мм рт ст, чувствительность 89%, специфичность 70%;
- $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  на 5 день терапии – площадь под кривой 0,80 (95% ДИ 0,61-1,00),  $p=0,008$ , точка отсечения менее 150 мм рт ст, чувствительность 89%, специфичность 61%.

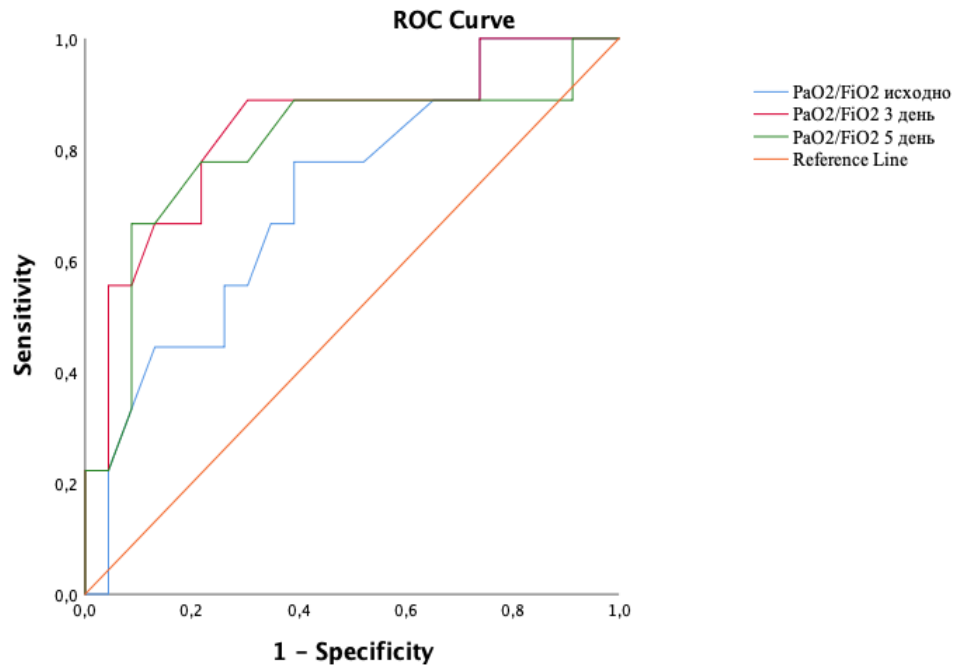


Рисунок 57 – ROC-кривая для фактора риска летального исхода для больных группы контроля

При проведении ROC-анализа выявлены факторы риска перевода в ОРИТ для больных обеих групп (Рисунок 58):

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> исходно – площадь под кривой 0,72 (95% ДИ 0,59-0,84),  $p=0,004$ , точка отсечения менее 160 мм рт ст, чувствительность 96%, специфичность 31%;
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на 3 день терапии – площадь под кривой 0,84 (95% ДИ 0,74-0,94),  $p=0,0001$ , точка отсечения менее 150 мм рт ст, чувствительность 91%, специфичность 52%;
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на 5 день терапии – площадь под кривой 0,88 (95% ДИ 0,79-0,98),  $p=0,0001$ , точка отсечения менее 180 мм рт ст, чувствительность 91%, специфичность 60%.

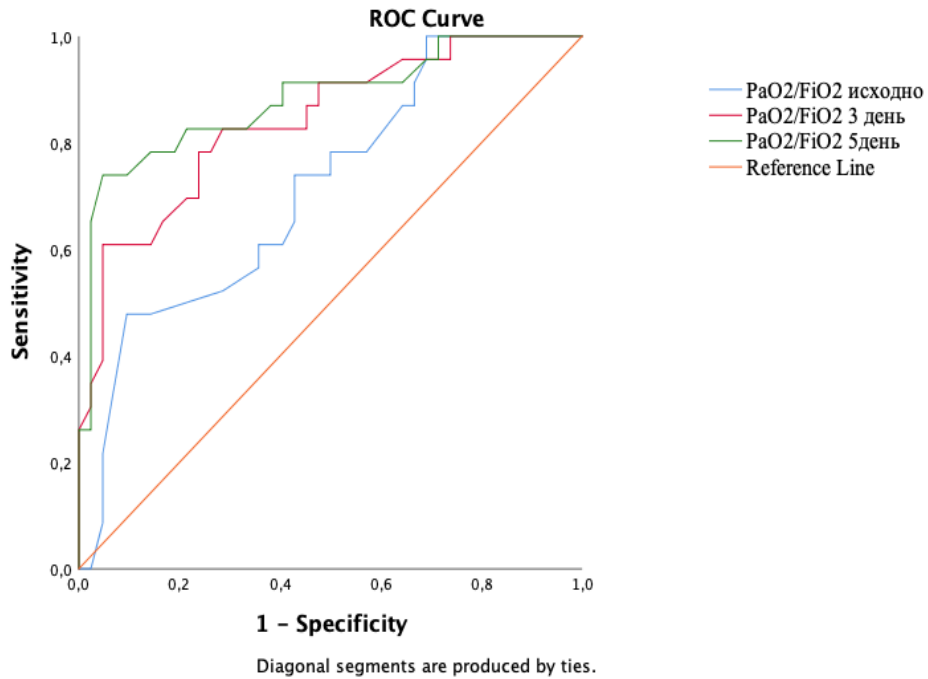


Рисунок 58 – ROC-кривые для факторов риска перевода в ОРИТ для больных обеих групп

Уровень D-димера на 5 день терапии может быть предиктором перевода в ОРИТ для больных обеих групп, площадь под кривой 0,83 (95% ДИ 0,61-1,00),  $p=0,014$ , точка отсечения более 2,3  $\mu\text{g/mL}$ , чувствительность 88%, специфичность 92% (Рисунок 59); портебности в ИВЛ, площадь под кривой 0,79 (95% ДИ 0,54-1,00),  $p=0,036$ , точка отсечения более 2,3  $\mu\text{g/mL}$ , чувствительность 86%, специфичность 85% (Рисунок 60); летального исхода, площадь под кривой 0,85 (95% ДИ 0,68-1,00),  $p=0,021$ , точка отсечения более 2,3  $\mu\text{g/mL}$ , чувствительность 100%, специфичность 80% (Рисунок 61).

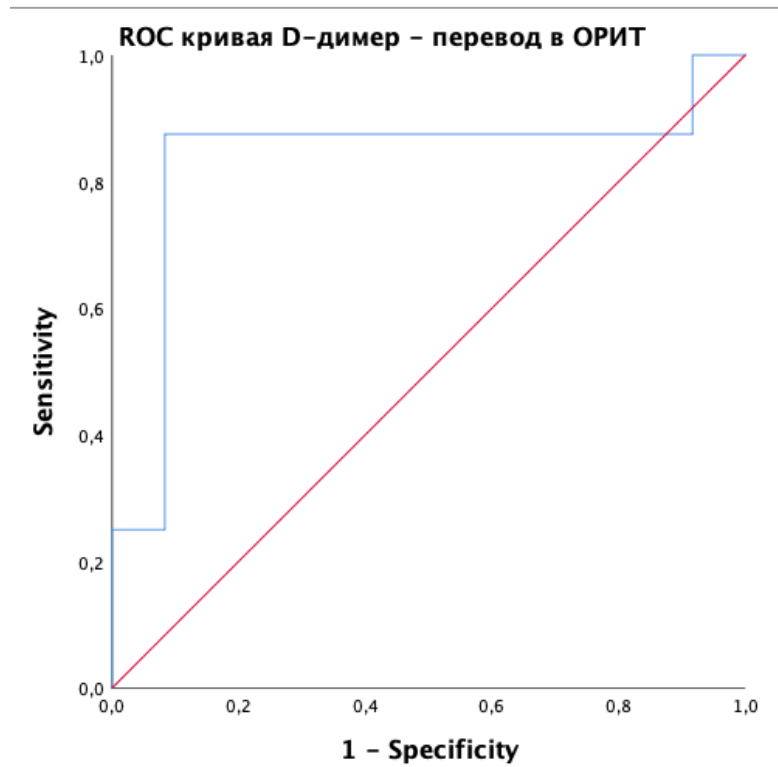


Рисунок 59 – ROC-кривая для D-димера на 5 день терапии как фактора риска перевода в ОРИТ для больных обеих групп

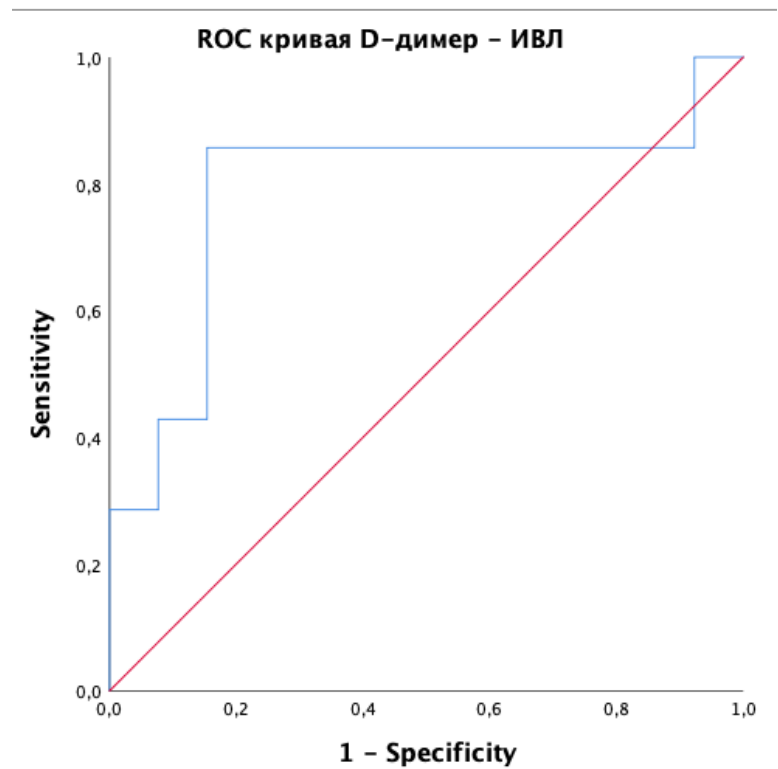


Рисунок 60 – ROC-кривая для D-димера на 5 день терапии как фактора риска потребности в ИВЛ для больных обеих групп

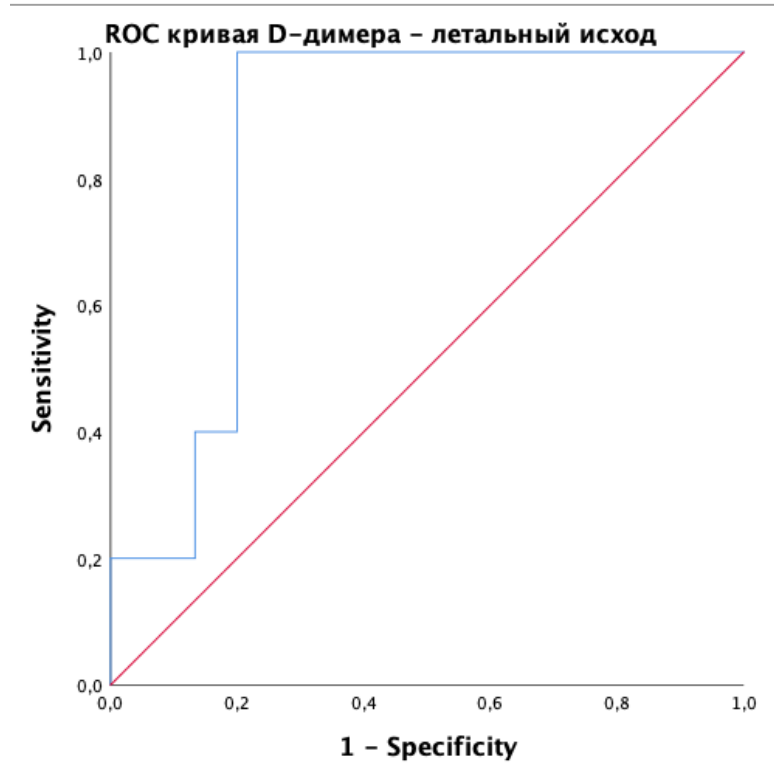


Рисунок 61 – ROC-кривая для D-димера на 5 день терапии как фактора риска летального исхода для больных обеих групп

Уровень лимфоцитов на 5 день терапии может быть предиктором перевода в ОРИТ для больных обеих групп, площадь под кривой 0,77 (95% ДИ 0,58-0,95),  $p=0,008$ , точка отсечения менее 1,54 тыс/мкл, чувствительность 85%, специфичность 43% (Рисунок 62); потребности в ИВЛ, площадь под кривой 0,82 (95% ДИ 0,59-1,00),  $p=0,007$ , точка отсечения менее 1,54 тыс/мкл, чувствительность 88%, специфичность 39% (Рисунок 63).

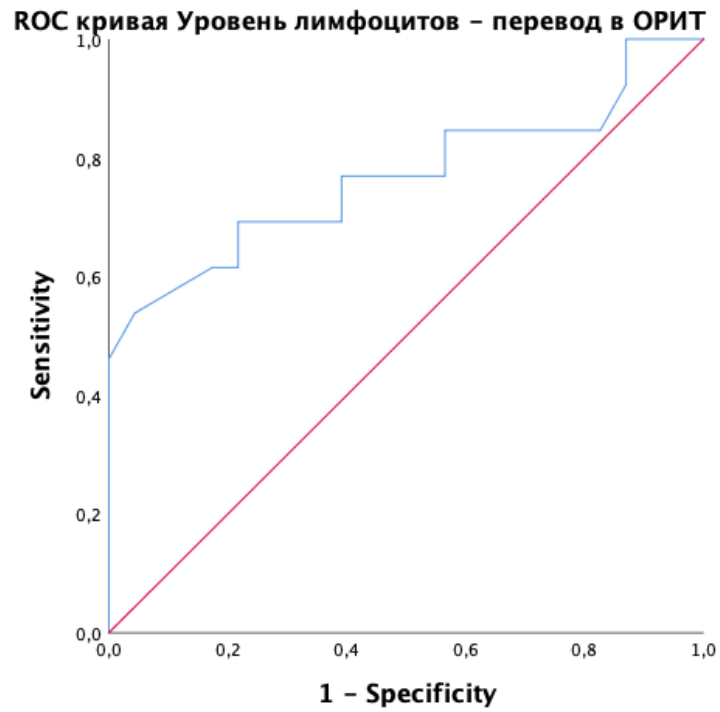


Рисунок 62 – ROC-кривая для уровня лимфоцитов на 5 день терапии как фактора риска перевода в ОРИТ для больных обеих групп

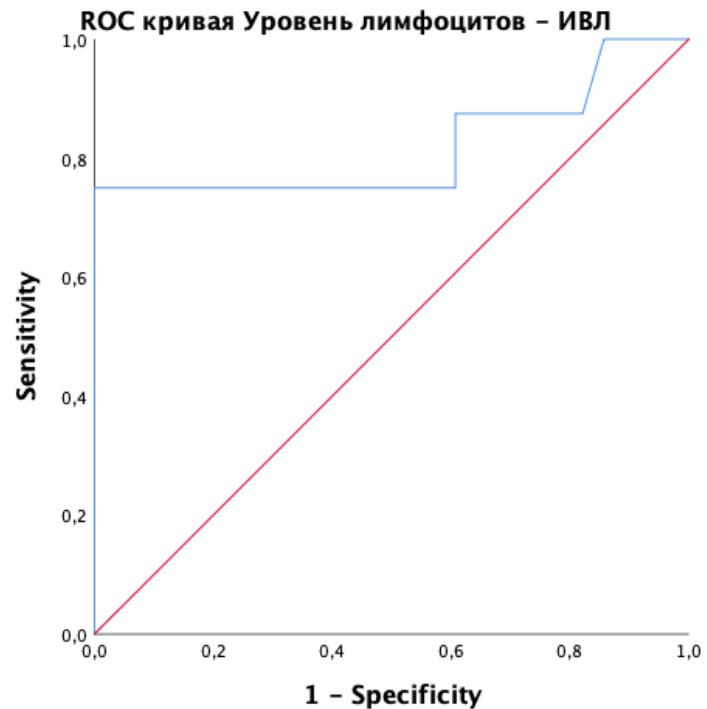


Рисунок 63 – ROC-кривая для уровня лимфоцитов на 5 день терапии как фактора риска потребности в ИВЛ для больных обеих групп

## 6.5 Дискуссия

Использование сурфактанта у пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, на фоне неинвазивной вентиляции легких, приводит к благоприятным результатам, таким как улучшение оксигенации, снижение потребности в ИВЛ и переводе в отделение интенсивной терапии, более короткой продолжительности НИВЛ и меньшем пребывании в больнице, но не снижает летальность.

При анализе состояния пациентов в зависимости от пола и возраста различий в летальности также не найдено. Выявлены ряд клинических и лабораторных особенностей, которые оказались неспецифичны для сурфактант-терапии.

Несмотря на равное количество курильщиков в группах сурфактанта и контроля, в последней пациенты использовали в два раза больше пачек сигарет в год. Курящие пациенты имели высокую частоту дыхания и требовали значимо более длительной госпитализации для восстановления функции легких, хотя и характеризовались меньшей коморбидностью (частота ССЗ в группе курильщиков почти в три раза меньше) по сравнению с группой контроля.

Выявлены предикторы неблагоприятного исхода (летальности, потребности в ИВЛ, переводе в ОРИТ):  $PaO_2/FiO_2$  исходно, на 3 и 5 дни терапии, уровень D-димера и лимфоцитов на 5 день терапии. Перевод пациента в ОРИТ является значимым независимым фактором высокой летальности, что доказано во многих других исследованиях.

Таким образом, включение сурфактант-терапии в комплексное лечение пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволило улучшить газообмен, статистически значимо сократить частоту перевода пациентов в ОРИТ и применения инвазивной вентиляции легких, но не снизить летальность.

## ГЛАВА 7. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕТАКИМАБА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

### 7.1 Обоснование

Одним из основных патофизиологических механизмов, лежащих в основе тяжелого течения COVID-19, является гиперовоспалительный синдром (аналог цитокинового шторма), связанный с прогрессирующим поражением легочной ткани, развитием острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной дисфункции [15, 287]. В недавно опубликованном исследовании Parackova et al. была показана активация пути Th17 у пациентов с COVID-19 [277]. Z. Xu et al. продемонстрировали увеличение количества Th17-лимфоцитов в периферической крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [293]. Одним из основных цитокинов, продуцируемых Th17-лимфоцитами, является ИЛ-17.

Известно, что перепроизводство ИЛ-17 стимулирует Т-клеточный ответ и увеличивает выработку других медиаторов воспаления – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , факторов роста (G-CSF, GM-CSF) и различных хемокинов [292]. Активация Th17-лимфоцитов и продукция ИЛ-17 увеличивает рекрутирование нейтрофилов и предотвращает их апоптоз, что в конечном итоге увеличивает повреждение паренхимы легких и способствует развитию отека легких [227, 292]. Кроме того, предполагается, что ИЛ-17 участвует в развитии эндотелиальной дисфункции и тромбофилии при COVID-19 [230]. Эти факторы дали повод ряду исследователей рассматривать ИЛ-17 в качестве потенциальной терапевтической мишени для использования соответствующих ингибиторов цитокинов при COVID-19 [15, 101, 263, 292]. Целью нашего исследования было оценить эффективность и безопасность ингибитора ИЛ-17 нетакимаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

## 7.2 Общая характеристика обследованных пациентов

В исследовании приняли участие сто семьдесят один госпитализированный пациент с тяжелой формой COVID-19. Демографические и клинические характеристики на исходном уровне существенно не различались между группами (Таблица 28).

Таблица 28 – Основные клинико-демографические характеристики пациентов (n=171)

	Нетакимаб, n=83	Контроль, n=88	P между группами
Возраст, лет	61 [51-69]	60 [49-68]	0,511
Мужчины, n (%)	50 (60)	42 (48)	0,134
Курение, n (%)	13 (15)	17 (20,5)	0,410
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,5 [26,6-33,7]	29,1 [25,4-32,7]	0,233
Время от начала заболевания до госпитализации, дни	9 [7-12]	9 [7-10]	0,293
ССЗ, n (%)	47 (57)	45 (51)	0,521
Заболевания легких, n (%)	5 (6)	3 (3)	0,322
Сахарный диабет, n (%)	25 (30)	20 (23)	0,391
ХБП, n (%)	4 (5)	2 (2)	0,374
Онкологическое заболевание, n (%)	6 (7)	4 (4,5)	0,412

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХБП – хроническая болезнь почек. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или  $\chi^2$  и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.

## 7.3 Оценка эффективности и безопасности применения нетакимаба у госпитализированных пациентов с COVID-19

Анализ по рекомендованным ВОЗ конечным точкам исследований при COVID-19 на 3-й день показал большую эффективность в группе нетакимаба по сравнению с контрольной группой (Таблица 29). Скорректированное отношение шансов 2,20 [0,89–5,42]), однако нижняя граница 95% доверительного интервала ниже 1, т.е. данные не достигли статистической значимости. Отношение шансов оценивали с помощью модели пропорциональных шансов с поправкой на возраст, уровень СРБ, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> и значение по шкале ВОЗ на исходном уровне.

Таблица 29 – Оценка по 7-балльной порядковой шкале ВОЗ в 1-й и 3-й день терапии (n=171)

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

Примечание: Данные представлены в виде медианы [25–75-й процентиля] или абсолютных значений (проценты), р между группами рассчитано методом Манна-Уитни или  $\chi^2$  и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.

У пациентов, получавших нетакимаб на 3-й день по сравнению с контрольной группой наблюдали различия по температуре тела (36,7 [36,5–37,0] против 36,9 [36,6–37,4] градус Цельсия,  $p=0,010$ ), SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (272 [240–452] против 266 [238–323],  $p=0,030$ ), оценке по NEWS2 (3 [2–5] против 5 [2–5],  $p=0,050$ ) (Таблица 30).

Таблица 30 – Динамика клинических показателей пациентов (n=171)

	Нетакимаб, n=83	Контроль, n=88	Р между группами
Температура при поступлении, градус Цельсия	37,5 [37,1-38,0]	37,7 [37,2-38,5]	0,180
Температура, градус Цельсия, 3 день	36,7 [36,5-37,0] $p^*=0,0001$	36,9 [36,6-37,4] $p^*=0,0001$	<b>0,010</b>
ЧДД при поступлении, 1/мин	22 [20-23]	22 [20-24]	0,998
ЧДД, 1/мин, 3 день	18 [17-22] $p^*=0,0001$	20 [18-22] $p^*=0,0001$	0,111
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> при поступлении, %	267 [238-342]	253 [250-321]	0,320
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> на воздухе, %, 3 день	272 [240-452] $p^*=0,0001$	266 [238-323] $p^*=0,0001$	<b>0,030</b>
NEWS2 при поступлении, баллы	7 [2-7]	7 [5-7]	0,320
NEWS2 3 день, баллы	3 [2-5] $p^*=0,001$	5 [2-5] $p^*=0,001$	<b>0,050</b>

Примечание: NEWS2 (National Early Warning Score) – шкала раннего реагирования; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру относительно вдыхаемой фракции кислорода. Данные представлены в виде медианы [25–75-й процентиля], р между группами рассчитано методом Манна-Уитни. Р\* – рассчитано методом Вилкоксона в динамике от предыдущего значения.

Введение нетакимаба способствовало заметному снижению уровня СРБ по сравнению с контрольной группой (29 [12–46] против 57 [46–79] мг/л,  $p=0,0001$ ) (Таблица 31). Все лабораторные показатели группы нетакимаба статистически значимо улучшились, в группе контроля лабораторные данные улучшились только частично.

Таблица 31 – Динамика лабораторных данных пациентов (n=171)

	Нетакимаб, n=83	Контроль, n=88	P между группами
Лейкоциты, тыс/мкл при поступлении	5,9 [4,6-6,9]	5,7 [4,6-7,7]	0,790
Лейкоциты, тыс/мкл 3 день	7,4 [5,4-8,7]	6,1 [5,3-7,6]	0,160
Лимфоциты, тыс/мкл при поступлении	0,9 [0,7-1,3]	0,9 [0,7-1,2]	0,560
Лимфоциты, тыс/мкл 3 день	1,2 [0,9-1,7]	1,3 [0,9-1,7]	0,941
Нейтрофилы, тыс/мкл при поступлении	3,7 [3,1-5,3]	4,1 [3,3-5,2]	0,742
Нейтрофилы, тыс/мкл 3 день	4,4 [3,0-6,9]	3,9 [3,1-5,4]	0,292
С-реактивный белок при поступлении, мг/л	113 [83-164]	102 [79-132]	0,100
С-реактивный белок, мг/л 3 день	29 [12-46] $p^*=0,0001$	57 [46-79] $p^*=0,0001$	<b>0,0001</b>
Лактатдегидрогеназа при поступлении, ед/л	616 [507-758]	604 [520-774]	0,491
Лактатдегидрогеназа, ед/л 3 день	533 [441-879]	531 [473-710]	0,793
Ферритин при поступлении, мг/л	494 [191-519]	394 [202-529]	0,950
Ферритин, мг/л 3 день	513 [291-533]	508 [318-528]	0,904
Д-димер при поступлении, $\mu\text{g/mL}$	0,7 [0,4-1,4]	0,7 [0,4-1,6]	0,841
Д-димер, $\mu\text{g/mL}$ 3 день	0,8 [0,4-1,2]	0,9 [0,5-1,7]	0,972
Примечание: Данные представлены в виде медианы [25–75-й процентиля]. P между группами рассчитано методом Манна-Уитни. P* – рассчитано методом Вилкоксона в динамике от предыдущего значения.			

Значимых различий в клинических исходах заболевания (необходимость НИВЛ и/или ИВЛ, перевод в ОРИТ и летальность) не выявлено (Таблица 32), хотя были отмечены уменьшение продолжительности госпитализации в группе нетакимаба (15 [11–19] против 16 [14-20] дней,  $p=0,02$ ).

Таблица 32 – Клинические исходы терапии пациентов (n=171)

	Нетакимаб, n=83	Контроль, n=88	P
Длительность госпитализации, дни	15 [11–19]	16 [14-20]	0,020
НИВЛ, n (%)	6 (7)	8 (9)	0,780
Поступление в ОРИТ, n (%)	8 (10)	10 (11)	0,810
ИВЛ, n (%)	8 (10)	8 (9)	0,891
28-дневная летальность, n (%)	7 (8)	9 (10)	0,791
Примечание: Данные представлены в виде медианы [25–75-й перцентили] или абсолютных значений (проценты), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или $\chi^2$ и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.			

По крайней мере одно нежелательное явление было зарегистрировано у 57 пациентов в группе нетакимаба и у 55 пациентов в контрольной группе (Таблица 33). Все нежелательные явления были легкими, умеренных и тяжелых нежелательных явлений не было. Общий анализ нежелательных явлений (связанных и не связанных с исследуемым препаратом) продемонстрировал весьма схожий профиль безопасности в обеих группах.

Таблица 33 – Нежелательные явления терапии пациентов (n=171)

	Нетакимаб, n=83	Контроль, n=88
Пациенты с >1 нежелательным явлением, n (%)	55 (62,5)	57 (68,7)
Слабость, n (%)	15 (17)	19 (23)
Артериальное давление выше 140/90 мм рт ст, n (%)	9 (10)	6 (7)
Аланинаминотрансфераза >3 раз выше нормы, n (%)	6 (7)	4 (5)
Аспаргатаминотрансфераза >3 раз выше нормы, n (%)	5 (6)	4 (5)
Диарея, n (%)	4 (4,5)	6 (7)
Диспепсия, n (%)	3 (3)	3 (4)
Тошнота, n (%)	3 (3)	4 (5)
Диспноэ, n (%)	5 (6)	5 (6)
Креатинин выше нормы, n (%)	2 (2)	4 (5)
Головная боль, n (%)	3 (3)	1 (1)
Зуд, n (%)	0	1 (1)
Примечание: Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), p между группами рассчитано методом $\chi^2$ и точного критерия Фишера.		

## 7.4 Дискуссия

В данном исследовании назначение анти-ИЛ-17-терапии у пациентов с тяжелой формой COVID-19 было связано с улучшением клинических и лабораторных показателей, хотя существенного влияния на клинические результаты, включая летальность, мы не наблюдали. Теоретически блокада ИЛ-17 представляется многообещающей терапией, поскольку она потенциально может снизить выработку провоспалительных молекул, таких как ИЛ-1 $\beta$ , ФНО и ИЛ-6, а также рекрутирование нейтрофилов – ключевых факторов в развитие ОРДС при COVID-19 [15, 292, 352]. В то же время имеются противоречия в данных о роли ИЛ-17 в гипервоспалительной реакции при COVID-19. По данным исследования Wan et al., существенных различий в уровне ИЛ-17 в крови у пациентов с легкой и тяжелой формой COVID-19 не выявлено [15, 315].

Наше исследование ограничено относительно небольшим размером выборки, которая была недостаточно мощной, чтобы продемонстрировать превосходство по основным результатам.

Таким образом, у госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19 терапия анти-ИЛ-17 была связана с клинически значимыми улучшениями по шкале ВОЗ, снижением воспалительных биомаркеров и улучшением уровня оксигенации без значительных побочных эффектов.

## **ГЛАВА 8. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ВНЕ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ**

### **8.1 Обоснование**

У пациентов с COVID-19 при неэффективности кислородотерапии можно применять кислород с высоким потоком (ВПО), неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) или искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [56, 79]. Несколько исследований показали высокую летальность среди пациентов с гипоксемической ОДН, связанной с COVID-19, которые нуждались в ИВЛ [360], эти пациенты могут быть особенно подвержены повреждению легких, вызванному аппаратом искусственной вентиляции [302]. Стратегии неинвазивной оксигенации, которые могли бы, по крайней мере, безопасно избавить пациентов от ИВЛ имеют большое значение. Однако существовали серьезные опасения, что ВПО или НИВЛ могут быть опасны для медицинских работников из-за передачи SARS-CoV-2 аэрозольным путем, в то время как данные об эффективности неинвазивных методов лечения ограничены [94, 196]. Целью данного исследования было оценить эффективность применения НИВЛ у пациентов с COVID-19 с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью (ОДН). НИВЛ начинали при потребности в кислородотерапии более 6 л/мин для поддержания насыщения гемоглобина кислородом по пульсоксиметру ( $SpO_2$ ) выше 92% и симптомах дыхательной недостаточности (одышка, учащенное дыхание и активная работа вспомогательных дыхательных мышц).

## 8.2 Общая характеристика обследованных пациентов

Обследовано 297 пациентов с COVID-19 и гипоксемической ОДН, в итоговую группу, с учетом всех критериев включения и исключения, отобраны 61 пациент. Основные характеристики пациентов представлены в Таблице 34.

Таблица 34 – Демографические и клинические характеристики обследованных пациентов, n=61

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

До начала НИВЛ уровень  $PaO_2/FiO_2$  составлял 164,0 (131,3–200,0) мм рт. ст. Режим СРАР был использован у 45 пациентов (давление устанавливали на уровне 10,0 (9,7-12,2) см H<sub>2</sub>O). У 16 пациентов использовали режим PSV (давление на вдохе 20,0 (17,8-22,4) см H<sub>2</sub>O и положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) 9,9 (9,8-10,3) см H<sub>2</sub>O).

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

сознания (11,8%), истощение (17,6%) и рефрактерная гипоксемия (70,6%). Среди 17 пациентов, получивших ИВЛ, умерли 15 (88,2%).

Все пациенты с успешным проведением НИВЛ были выписаны из больницы без необходимости кислородной поддержки. Пациенты, у которых НИВЛ оказалась неэффективной, были старше (68,0 (61,5-71,5) лет против 61,0 (51,0-67,0) лет,  $p=0,018$ ), имели до НИВЛ более высокую частоту дыхания (26 (24-30) вдохов/мин против 24 (20-26)) вдохов/мин,  $p=0,049$ ),  $PaCO_2$  (36,0 (30,8-39,8) мм рт.ст. против 31,0 (29,4-33,8) мм рт.ст.,  $p=0,048$ ) и уровень D-димера (1.83 (1.27-12.5) против 0.88 (0.68-1.16)  $\mu\text{g/mL}$ ,  $p=0,002$ ) (Таблица 35).

Таблица 35 – Клинико-лабораторные характеристики пациентов до начала НИВЛ

	Все пациенты (n=61)	Успех НИВЛ (n=44)	Неудача НИВЛ (n=17)	p
От начала заболевания до госпитализации, дни	12 [9-14]	12 [9-15]	12 [9-14]	0,840
SpO <sub>2</sub> на воздухе, %	74 (72-78)	75 (73-80)	72 (67-75)	<b>0,008</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	164 (131,3-200,0)	161,7 (131,6-210,0)	166,0 (127,3-184,5)	0,367
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	32,0 (29,4-36,0)	31,0 (29,4-33,8)	36,0 (30,8-39,8)	<b>0,048</b>
ЧДД 1/мин	25 (20-28)	24 (20-26)	26 (24-30)	<b>0,049</b>
ЧСС, уд/мин	84 (77-95)	85 (74-85)	87 (75-97)	0,367
С-реактивный белок, мг/л	134,5 (80,9-214,8)	126,0 (71,5-168,3)	191,5 (102,0-278,0)	0,082
D-димер, $\mu\text{g/mL}$	1,00 (0,74-1,45)	0,88 (0,68-1,16)	1,83 (1,27-12,5)	<b>0,002</b>
Лейкоциты, тыс/мкл	7,4 (5,6-9,9)	7,3 (5,8-9,2)	9,7 (4,1-11,3)	0,510
Лимфоциты, тыс/мкл	0,9 (0,6-1,3)	1,0 (0,7-1,3)	0,6 (0,4-0,7)	0,153
Примечание: Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни.				

Степень поражения легких по данным компьютерной томографии при поступлении представлена в Таблице 36 и на Рисунке 64. Пациенты обеих групп не различались по данной характеристике.

Таблица 36 – Степень поражения легких по данным компьютерной томографии при поступлении

КТ, % поражения легких	Все пациенты (n=61)	Успех НИВЛ (n=44)	Неудача НИВЛ (n=17)	p
КТ-1	2	2 (4,5)	0	0,514
КТ-2	14	10 (22,7)	4 (23,5)	
КТ-3	27	21 (47,7)	6 (35,3)	
КТ-4	18	11 (25)	7 (41,2)	

Примечание: Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), p между группами рассчитано методом  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

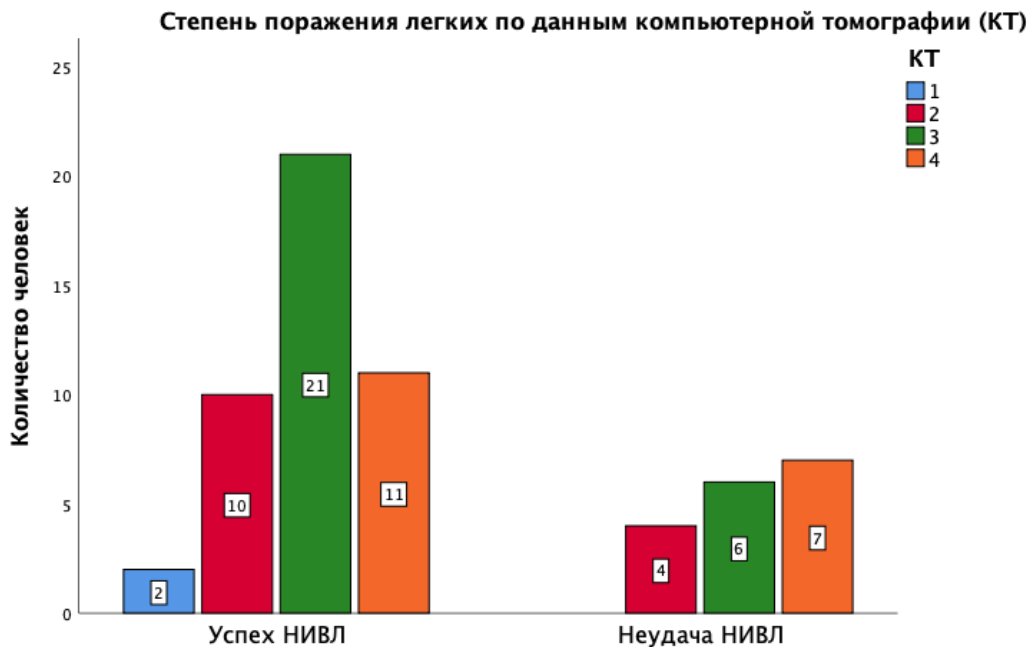


Рисунок 64 – Распределение пациентов по степени поражения легких по данным компьютерной томографии

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

Летальность составила 24,6%. Продолжительность НИВЛ была короче в группе неудач НИВЛ – 3,0 (2,5-8,0) дня, чем в группе успеха НИВЛ 8,0 (6,3-11,0) дней ( $p=0,003$ ). Различий по полу ни по какому параметру найдено не было.

Через 3 часа НИВЛ у больных с неудачей НИВЛ были более высокая минутная вентиляция (15,8 (12,9-17,7) л/мин против 12,9 (10,8-14,2) л/мин,  $p=0,008$ )

и вентиляционный коэффициент (1,88 (1,43-2,37) против 1,38 (1,10-1,73),  $p=0,005$ ) (Таблица 37).

Таблица 37 – Клинико-лабораторные характеристики пациентов через 3 часа НИВЛ,  $n=61$

3 часа НИВЛ	Все пациенты ( $n=61$ )	Успех НИВЛ ( $n=44$ )	Неудача НИВЛ ( $n=17$ )	p
Длительность НИВЛ, дни	8 [4-11]	8,0 [6,3-11,0]	3,0 [2,5-8,0]	<b>0,003</b>
$PaO_2/FiO_2$ , мм рт ст	198,8 [155,2-242,4]	202,0 [157,6-244,7]	187,9 [149,3-225,2]	0,545
$PaCO_2$ , мм рт ст	37,9 [33,7-42,0]	37,5 [33,6-41,4]	41,5 [34,5-46,3]	0,276
pH	7,38 [7,33-7,43]	7,41 [7,35-7,46]	7,39 [7,35-7,42]	0,367
Минутная вентиляция, л/мин	13,3 [10,9-15,2]	12,9 [10,8-14,2]	15,8 [12,9-17,7]	<b>0,008</b>
ЧДД, 1/мин	22 [18-23]	21 [18-22]	22 [22-28]	<b>0,038</b>
Дыхательный объем, мл/кг ИМТ	8,0 [6,9-9,3]	8,0 [6,8-8,8]	8,2 [7,1-10,0]	0,226
Вентиляционный коэффициент	1,47 [1,18-1,96]	1,38 [1,10- 1,73]	1,88 [1,43-2,37]	<b>0,005</b>
Перевод в ОРИТ, n (%)	23 (37,7)	6 (13,6)	17 (100)	<b>0,0001</b>
Летальность, n (%)	15 (24,6)	0	15 (88,2)	<b>0,0001</b>
Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; $PaO_2/FiO_2$ – отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой воздушной смеси; $PaCO_2$ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови; ИМТ – идеальная масса тела. Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни.				

С помощью ROC-анализа выявлены предикторы неудачи НИВЛ.

D-димер до НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ; площадь под кривой ROC 0,82 (95% ДИ 0,64-1,00),  $p=0,002$ , чувствительность 82%, специфичность 80%, точка отсечения  $> 1,20$  мкг/мл (Рисунок 65).

$SpO_2$  до НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ; площадь под кривой ROC 0,72 (95% ДИ 0,57-0,87),  $p=0,008$ , чувствительность 94%, специфичность 25%, точка отсечения менее 80% (Рисунок 66).

Вентиляционный коэффициент через 3 часа от начала НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ. Площадь под кривой 0,73 (95% ДИ 0,60-0,86),  $p=0,005$ ,

чувствительность 100%, специфичность 41%, точка отсечения более 1,27 (Рисунок 67).

Минутная вентиляция через 3 часа от начала НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ. Площадь под кривой 0,72 (95% ДИ 0,57-0,87),  $p=0,008$ , чувствительность 88%, специфичность 43%, точка отсечения более 12 л/мин (Рисунок 68).

Дыхательный объем через 3 часа от начала НИВЛ – предиктор неудачи НИВЛ. Площадь под кривой 0,78 (95% ДИ 0,64-0,91),  $p=0,001$ , чувствительность 88%, специфичность 43%, точка отсечения  $> 535$  мл (Рисунок 69).

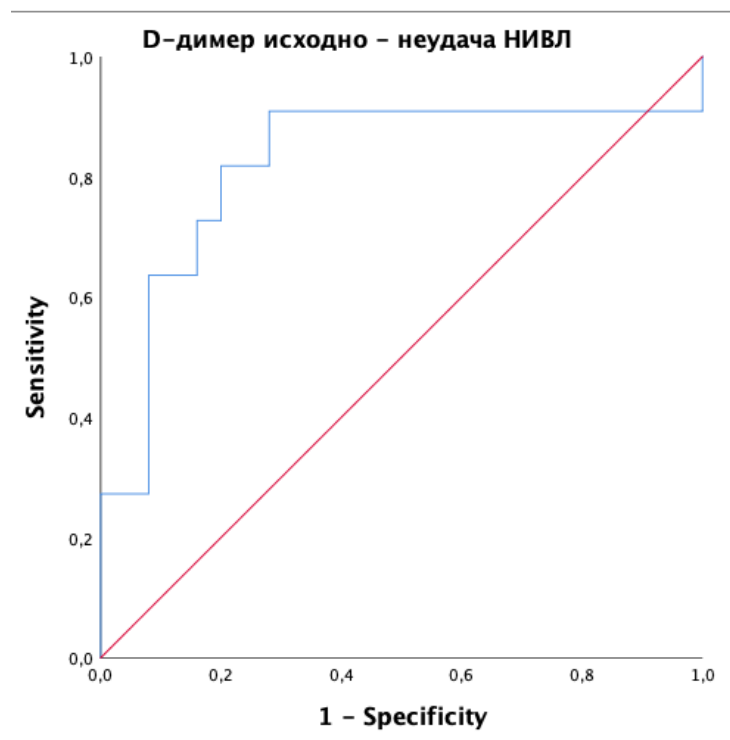


Рисунок 65 – ROC кривая для прогнозирования неудачи НИВЛ по уровню Д-димера до начала НИВЛ. Площадь под кривой 0,82 (95% ДИ 0,64-1,00),  $p=0,002$ , чувствительность 82%, специфичность 80%, точка отсечения  $> 1,20$  мкг/мл

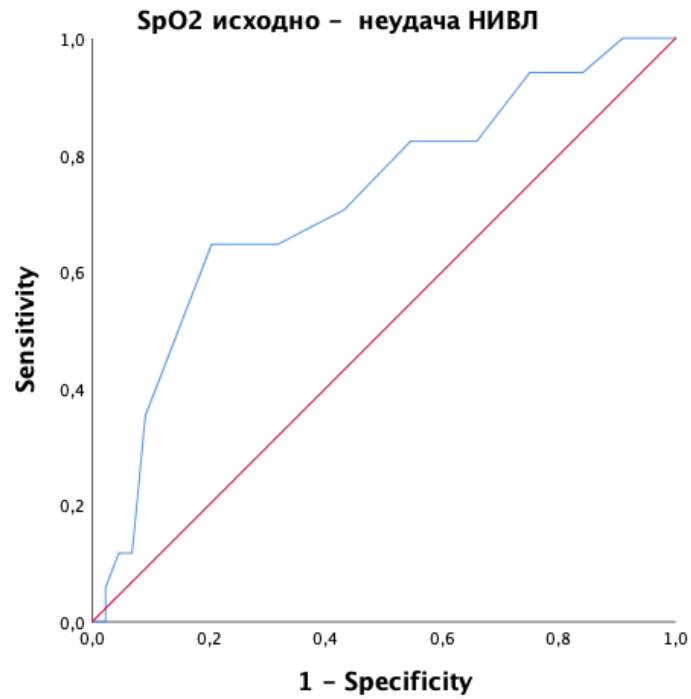


Рисунок 66 – ROC кривая для прогнозирования неудачи НИВЛ по уровню SpO<sub>2</sub> до начала НИВЛ. Площадь под кривой 0,72 (95% ДИ 0,57-0,87),  $p=0,008$ , чувствительность 94%, специфичность 25%, точка отсечения менее 80%

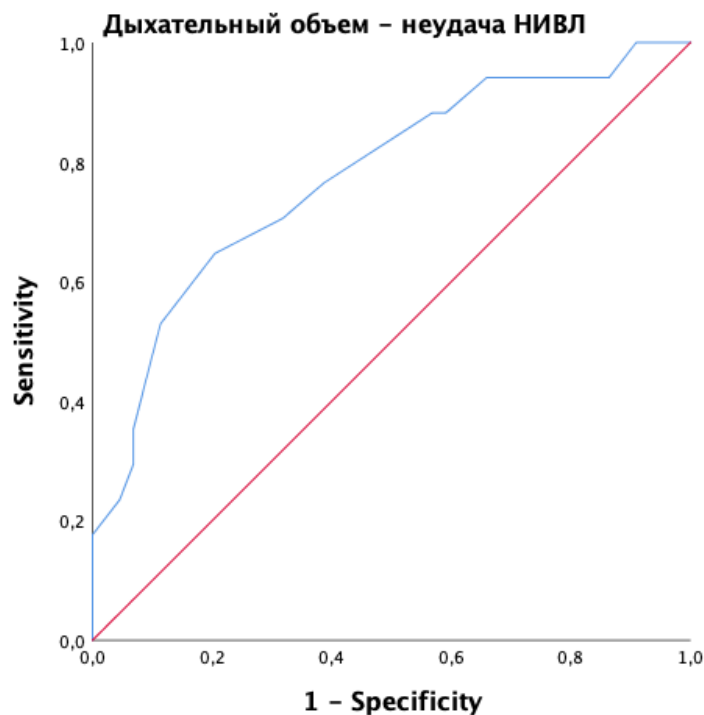


Рисунок 67 – ROC кривая для прогнозирования неудачи НИВЛ по дыхательному объему через 3 часа от начала НИВЛ. Площадь под кривой 0,78 (95% ДИ 0,64-0,91),  $p=0,001$ , чувствительность 88%, специфичность 43%, точка отсечения > 535 мл

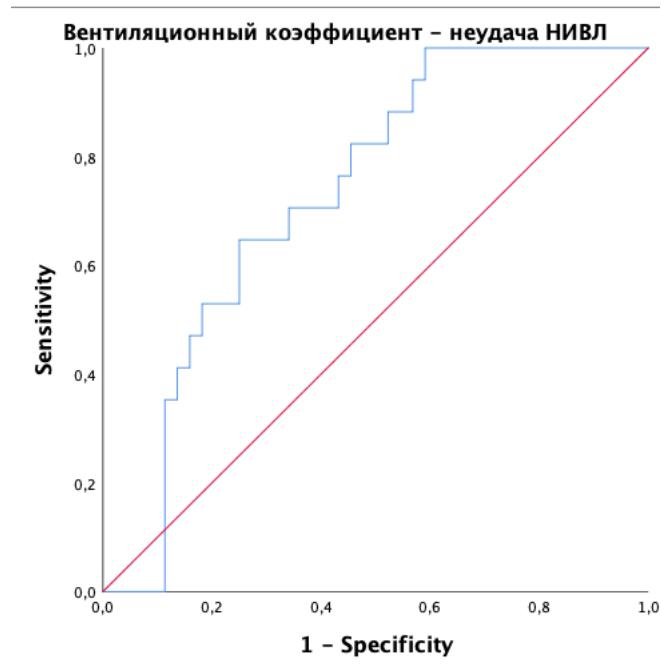


Рисунок 68 – ROC кривая для прогнозирования неудачи НИВЛ по уровню вентиляционного коэффициента через 3 часа от начала НИВЛ. Площадь под кривой 0,73 (95% ДИ 0,60-0,86),  $p=0,005$ , чувствительность 100%, специфичность 41%, точка отсечения более 1,27

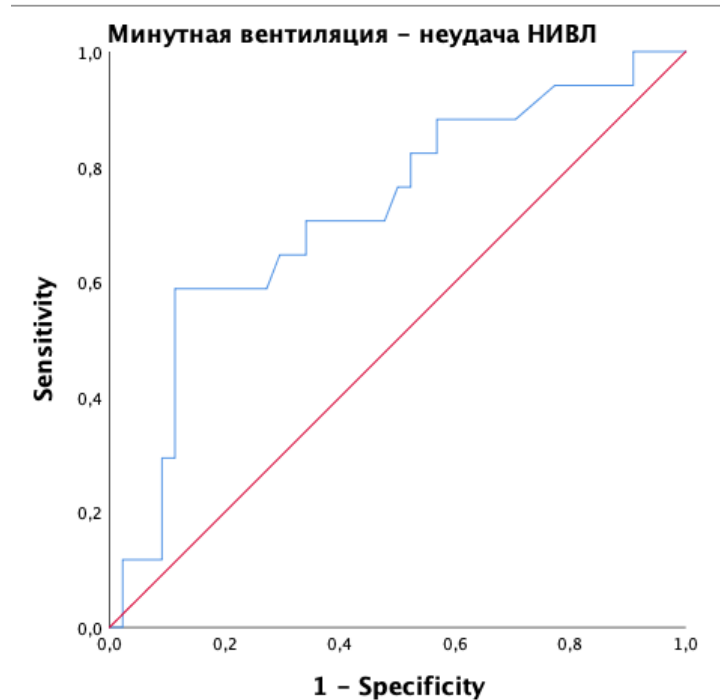


Рисунок 69 – ROC кривая для прогнозирования неудачи НИВЛ по уровню минутной вентиляции через 3 часа от начала НИВЛ. Площадь под кривой 0,72 (95% ДИ 0,57-0,87),  $p=0,008$ , чувствительность 88%, специфичность 43%, точка отсечения более 12 л/мин

#### 8.4 Оценка эффективности и безопасности применения неинвазивной респираторной поддержки у пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью вне отделения реанимации на фоне применения ингибитора интерлейкина-6

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, нуждающихся в НИВЛ, в зависимости от применения ингибитора интерлейкина-6 представлена в Таблице 38.

Таблица 38 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов, нуждающихся в НИВЛ, в зависимости от применения ингибитора интерлейкина-6

	ИИЛ-6 (n=23)	Без ИИЛ-6 (n=38)	p
Возраст, лет	58,0 (48,0-67,0)	64,0 (57,8-71,0)	<b>0,010</b>
Мужчины, n (%)	60,5	60,9	0,979
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,7 (30,0-35,7)	31,7 (28,0-35,1)	0,899
От начала заболевания до госпитализации, дни	12 (9-14)	12 (9-14)	0,893
SpO <sub>2</sub> , %	75 (70-78)	75 (72-78)	0,483
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	152,4 (131,0-193,0)	166,5 (129,5-210,0)	0,721
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	32,0 (29,5-35,0)	32,6 (29,3-36,0)	0,876
ЧДД 1/мин	26 (22-28)	24 (20-27)	0,166
C-реактивный белок, мг/л	174,5 (101,9-282,5)	131,0 (79,0-172,0)	0,069
D-димер, µg/mL	1,28 (0,76-4,10)	0,97 (0,77-1,30)	0,159
Лейкоциты, тыс/мкл	9,0 (5,8-11,3)	7,2 (5,6-8,9)	0,073
Лимфоциты, тыс/мкл	0,8 (0,5-1,5)	0,9 (0,7-1,3)	0,606
Минутная вентиляция, л/мин	13,9 (11,2-16,0)	12,8 (10,7-15,1)	0,008
Вентиляционный коэффициент	1,66 (1,31-1,96)	1,41 (1,16-1,92)	0,413
Длительность НИВЛ, дни	8,0 (6,0-12,0)	7,0 (3,0-11,0)	0,113
Успех НИВЛ, n (%)	15	29	0,349
Летальность, n (%)	26,1	23,7	0,833

Примечание: ИИЛ-6 – ингибитор интерлейкина-6. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й процентиля), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или  $\chi^2$  и точного критерия Фишера, в зависимости от данных.

Степень поражения легких по данным компьютерной томографии при поступлении не отличалась между пациентами (Таблица 39).

Таблица 39 – Степень поражения легких по данным компьютерной томографии при поступлении

КТ 7 день, % поражения	ИИЛ-6	Без ИИЛ-6 (n=38)	p
КТ-1	1	1	0,939
КТ-2	5	9	
КТ-3	11	16	
КТ-4	6	12	

Эффективность НИВЛ не зависела от применения ингибиторов интерлейкина-6 (Рисунок 70).

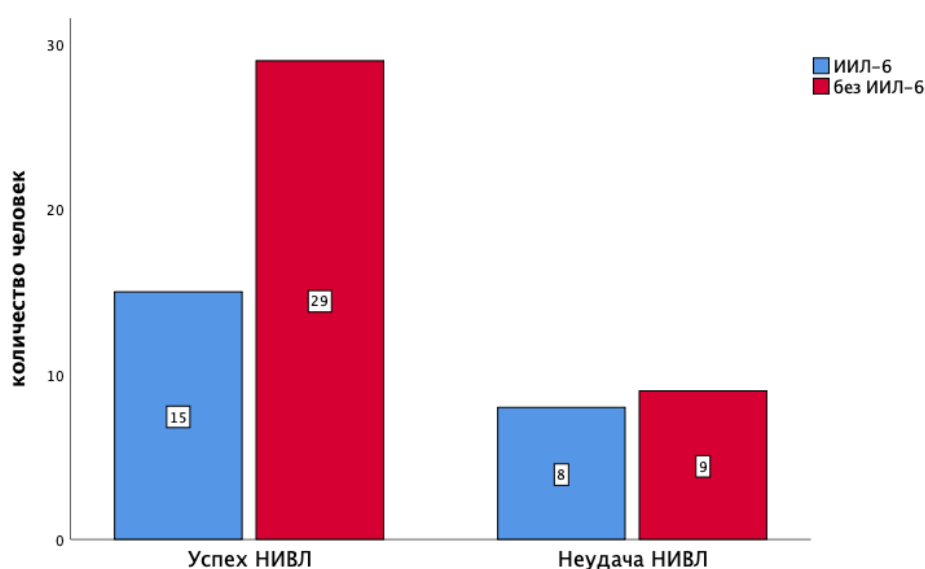


Рисунок 70 – Эффективность НИВЛ у пациентов в зависимости от применения ингибиторов интерлейкина-6,  $p=0,349$

## 8.5 Дискуссия

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

Существенной разницы между группами успеха и неудачи НИВЛ по исходному уровню  $PaO_2/FiO_2$  нами обнаружено не было, хотя в нескольких исследованиях было показано, что низкий исходный уровень  $PaO_2/FiO_2$  является

фактором риска неудачи НИВЛ [10, 158]. Интересно, что средние значения  $PaO_2/FiO_2$  у наших пациентов были ниже, чем в когортном исследовании пациентов с COVID-19 на искусственной вентиляции легких, о которых сообщили Ziehr et al. (164 против 182 мм рт. ст.) [321].

Мы определили, что повышенный уровень D-димера ( $>1,20$  мкг/мл) является предиктором неудачи НИВЛ. Было показано, что повышение D-димера при COVID-19 связано с прогрессированием заболевания [328], поэтому усугубление основных процессов может predispose к длительной респираторной поддержке и неэффективности НИВЛ [10, 280]. Также предикторами неэффективности НИВЛ могут быть  $SpO_2$  до НИВЛ менее 79%, вентиляционный коэффициент через 3 часа от начала НИВЛ более 1,27, минутная вентиляция через 3 часа от начала НИВЛ более 12 л/мин, дыхательный объем через 3 часа от начала НИВЛ  $> 535$  мл.

Таким образом, НИВЛ возможна у пациентов с COVID-19 с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью вне отделения интенсивной терапии и ее можно рассматривать как вариант лечения гипоксемической ОДН у этих пациентов. Медицинские работники, помогая лечить пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, получающих НИВЛ, заражены не были.

## **ГЛАВА 9. АЛГОРИТМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫМ SARS-COV-2 ВНЕ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

Согласно временным рекомендациям (Версия 18 от 26.10.2023) тяжелое и крайне тяжелое течение определяют при наличии изменений в легких и/или факторов риска прогрессии заболевания в сочетании с двумя и более признаками:  $SpO_2 \leq 93\%$ , одышка в покое/прогрессирующая одышка в течение первых 2-3 дней; температура тела  $> 38^\circ C$  в течение 2-3 дней; уровень СРБ  $\geq 9N$  или рост уровня СРБ в 3 раза на 3-5 дни заболевания; число лейкоцитов  $< 3,0 \times 10^9/л$ ; абсолютное число лимфоцитов крови  $< 1,0$  тыс/мкл; уровень ферритина сыворотки крови  $\geq 2$  норм на 3-5 дни заболевания; уровень ЛДГ сыворотки крови  $\geq 1,5$  норм на 3-5 дни заболевания. Факторами риска прогрессирования заболевания являются: возраст  $\geq 60$  лет; ожирение; сердечно-сосудистое заболевание, включая артериальную гипертензию; хроническое заболевание легких, включая бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких; сахарный диабет; хроническое заболевание почек, иммуносупрессия. Основным критерием эффективности патогенетической терапии является динамика клинических показателей: нормотермия, улучшение самочувствия, уменьшение одышки, повышение уровня насыщения гемоглобина кислородом (на воздухе). Если эффект от патогенетической терапии не получен, необходимо предполагать другие причины ухудшения состояния (прогрессирование пневмонии, сепсис и прочее).

### **9.1 Алгоритм медикаментозной терапии**

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий и тактики медикаментозной терапии у пациентов с признаками системного воспаления и SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией вне отделения реанимации и интенсивной терапии основан на клинико-лабораторных данных в динамике, а

также выявленных предикторах эффективности терапии различными препаратами. Алгоритм респираторной поддержки вне отделения реанимации и интенсивной терапии основан на клинико-лабораторных и инструментальных данных до и после начала НИВЛ, а также на выявленных предикторах эффективности НИВЛ в первые три часа сеанса (Рисунок 71).

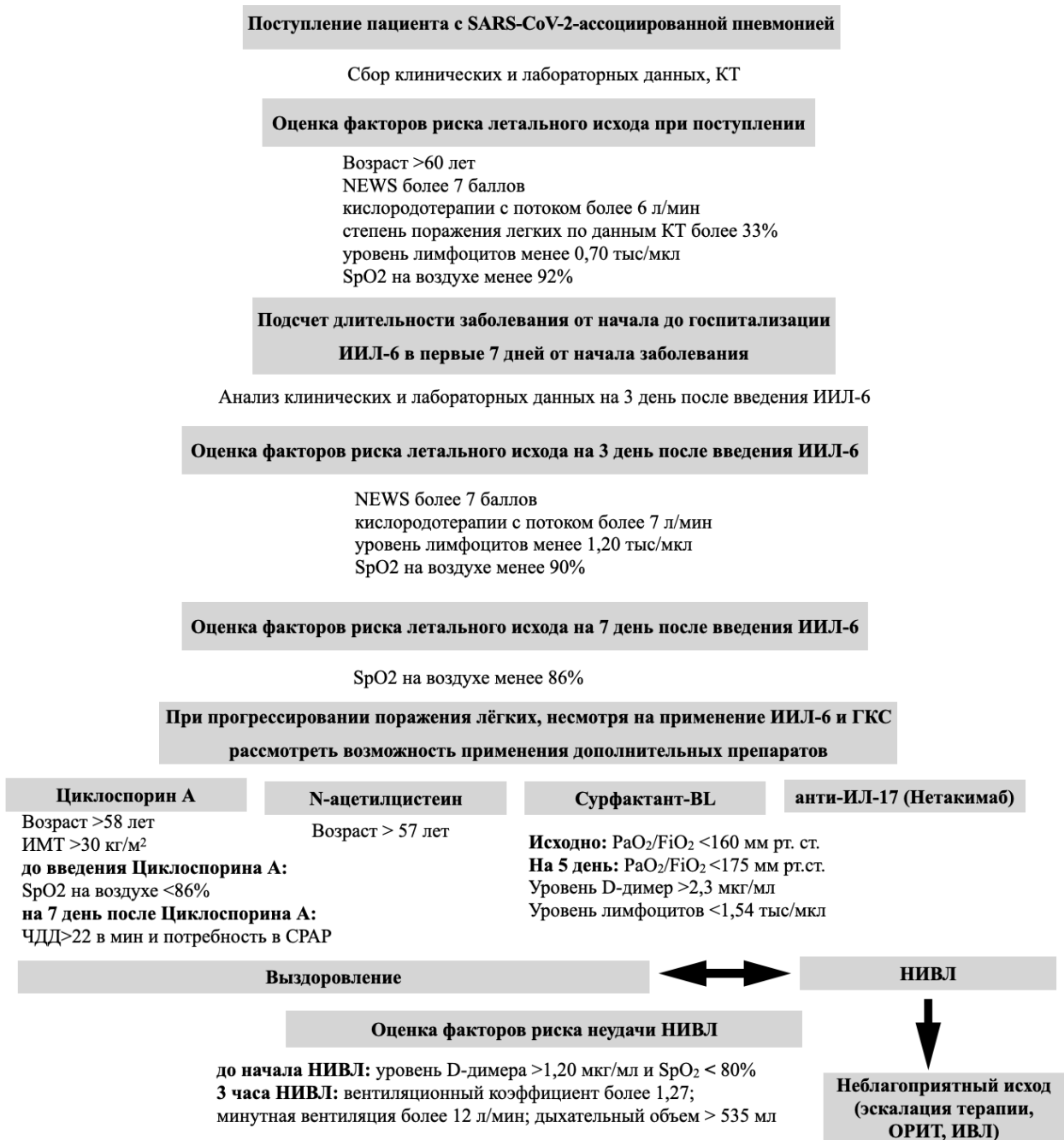


Рисунок 71 – Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий и тактики медикаментозной терапии и респираторной поддержки у пациентов с признаками системного воспаления и SARS-COV-2-ассоциированной пневмонией вне отделения реанимации и интенсивной терапии

## 9.2 Эффективность алгоритма медикаментозной терапии и респираторной поддержки пациентов с COVID-19. Клинические примеры

### Клинический пример № 1

Пациент А. (мужчина, возраст 47 лет, вес 100 кг, рост 187 см, ИМТ 28,6 кг/м<sup>2</sup>) поступил 08.02.2022 с жалобами на сухой кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, общую слабость, головную боль, повышение температуры тела до 39 градусов Цельсия, чувство нехватки воздуха, ощущение сдавления в грудной клетке.

Из анамнеза заболевания: пациент не вакцинирован от коронавирусной инфекции, сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия II ст, медикаментозно контролируемая. Считает себя больным с 04.02.2022 г, когда отметил появление слабости, недомогания, повышение Т тела до 39°C, озноб. По назначению врача принимал: отхаркивающие средства, нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотикотерпию (Левифлоксацин) в течение 4-х дней.

08.02.2022 амбулаторно выполнена МСКТ ОГК, выявлена двусторонняя пневмония (высокая вероятность COVID-19) КТ-2. В этот же день пациент был госпитализирован в УКБ № 4.

Состояние при поступлении тяжелое, температура тела 38,5 С, кожные покровы бледные, повышенной влажности, ЧДД 24 в минуту, SpO<sub>2</sub> 88% на воздухе в покое, с кислородной поддержкой через носовые канюли с потоком 6 л/мин SpO<sub>2</sub> 96%. Аускультативно, дыхание проводится во все отделы, крепитация в нижних отделах с двух сторон.

При оценке прогностических факторов выявлено: по шкале NEWS2 7 баллов, потребность в кислородотерапии 6 л/мин, степень поражения легких по данным КТ-2 (объем поражения более 33%), уровень лимфоцитов 0,70 тыс/мкл, SpO<sub>2</sub> на воздухе 88% (менее 92%).

В первый день госпитализации пациенту назначено лечение в соответствии с временными рекомендациями, ГКС (Дексаметазон 8 мг, 2 р/д), антикоагулянтная

терапия (Эноксапарин натрия 0,8 мл, 2 р/д, п/к), парацетамол при гипертермии. По лабораторным данным отмечены лейкопения, лимфопения, высокий уровень СРБ.

На следующий день от госпитализации (9 февраля), что соответствовало 6-му дню от манифестации заболевания, был назначен ингибитор ИЛ-6 (Тоцилизумаб 8 мг/кг, в/в капельно, однократно). Проведен анализ клинических и лабораторных данных на 3 день после введения ИИЛ-6. Выявлено снижение уровня СРБ, увеличение лимфоцитов и лейкоцитов (но не нормализация), увеличение АЛТ. Оценка по шкале NEWS2 6 баллов, кислородотерапия с потоком 5 л/мин, уровень лимфоцитов менее 1,20 тыс/мкл, SpO<sub>2</sub> на воздухе 90%, что говорит о благоприятном прогнозе. Динамика лабораторных данных пациента представлена в Таблице 40.

Таблица 40 – Динамика лабораторных данных пациента А. в течение терапии

Дата	СРБ (мг/л)	Ферритин (нг/мл)	ЛДГ (ед/л)	Тромбоциты (тыс/мкл)	D-димер (мкг/мл)	Лимфоциты (тыс/мкл)	Лейкоциты (тыс/мкл)	Гемоглобин (г/л)	АЛТ (ед/л)
08.02.2022	129	120	450	157	6,7	0,70	3,10	121	23,4
09.02.2022	117	113	365	206	4,2	0,42	3,09	119	27
11.02.2022	34,22	142	500	273	0,68	0,61	6,01	130	142
14.02.2022	8,63	79,4	750	256	4,16	0,33	4,24	119	49
16.02.2022	3,52	62,8	761	281	4,25	0,37	7,36	122	61
18.02.2022	1,54	60,1	626	310	2,0	0,54	10,59	128	69
21.02.2022	0,7	87,6	540	276	1,06	0,66	13,73	125	49
25.02.2022	0,78	89,3	401	234	0,44	0,88	12,75	115	186
28.02.2022	0,77	70,5	373	199	0,23	1,49	12,8	110	145
03.03.2022	1,29	135	358	141	0,33	1,16	7,77	105	118
08.03.2022	1,7	120	243	102	0,32	1,30	6,16	97	70,4
09.03.2022	1,98	237	257	121	0,36	1,3	7,23	103	69

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа

Динамика кислотно-основного статуса пациента А. в течение терапии представлена в таблице 41.

С 11-го февраля у пациента отмечено ухудшение состояния, несмотря на ИИЛ-6 и ГКС. КТ-картина (11.02.2022) с высокой степенью вероятности соответствует COVID-19-ассоциированному поражению легких. Степень тяжести по КТ 3 – отрицательная динамика. Общий объем поражения левого легкого до 40%. Общий объем поражения правого легкого до 50-60%.

С 11-го февраля назначена антибиотикотерапия (Эртапенем 1,0 г х 1 р/д в/в кап. в течение 5 дней), на фоне которой снизились уровни СРБ, ферритина и АЛТ, однако сохранялись лимфопения и лейкопения, повышенный уровень D-димера.

Таблица 41 – Динамика кислотно-основного статуса пациента А. в течение терапии (по данным анализа артериальной крови)

Дата	pH	раО <sub>2</sub> мм.рт.ст.	раСО <sub>2</sub> мм.рт.ст.	BE	НСО <sub>3</sub> мм.рт.ст.	РаО <sub>2</sub> /FiО <sub>2</sub> мм.рт.ст.
09.02.2022	7,46	49	37	4,3	28,1	233
11.02.2022	7,49	45	39	5,8	29,2	214
14.02.2022	7,46	47	48	9,1	32,0	224
17.02.2022	7,46	54	46	7,6	30,7	257
22.02.2022	7,37	56	49	2,0	26,3	267
04.03.2022	7,41	62	43	3,6	27,6	295

Дополнительные методы исследования:

УЗИ вен нижних конечностей (15.02.2022) Глубокие и поверхностные вены без признаков тромбоза.

Эхокардиография (16.02.2022) Аорта не расширена, уплотнена. Дилатации полостей сердца не выявлено. Незначительная митральная регургитация. Незначительная трикуспидальная регургитация. Незначительная легочная регургитация. Систолическое максимальное давление в легочной артерии около 34 мм.рт.ст. Миокард без экоструктурных изменений, не утолщен. Нарушений локальной и глобальной сократимости левого желудочка не выявлено. Фракция выброса левого желудочка 64%.

На 5 день после введения ИИЛ-6 состояние пациента с отрицательной динамикой. КТ-картина (13.02.2022) с высокой степенью вероятности соответствует COVID-19-ассоциированному поражению легких (отрицательная динамика). Степень тяжести: КТ-4 По сравнению с исследованием от 11.02.2022

определяется увеличение объема ранее выявленных участков уплотнений по типу «матового стекла» и утолщений интерстициальных перегородок. Общий объем поражения левого легкого до 75%. Общий объем поражения правого легкого до 85%.

На 6 день после введения ИИЛ-6 на фоне прогрессирования поражения легких была проведена оценка прогностических факторов:  $SpO_2$  на воздухе 88%,  $PaO_2/FiO_2$  увеличился от исходного с 214 до 224 мм рт ст, D-димер 4,16 мкг/мл, лимфоциты 0,33 тыс/мкл, что расценено как возможность для назначения дополнительного препарата: Сурфактант 75 мг х 1 р/д через небулайзер (с 14.02.2022 по 22.02.2022).

На 13-й день после введения ИИЛ-6 и на 8-й день терапии сурфактантом отмечена разнонаправленная динамика по КТ:

КТ-картина (21.02.2022) с высокой степенью вероятности соответствует COVID-19-ассоциированному поражению легких, разнонаправленная динамика. Степень тяжести: КТ-4. В легких по сравнению с 13.02.2022 отмечается разнонаправленная динамика в виде изменения плотности ранее выявленных зон изменений и появления единичных свежих изменений по типу «матового стекла» Общий объем поражения левого легкого до 90%. Общий объем поражения правого легкого до 90%.

Положительная динамика отмечена через три недели терапии, по данным КТ на 24-й день госпитализации: КТ-картина (04.03.2022) степень тяжести КТ-3. В легких по сравнению с 21.02.2022 отмечается положительная динамика в виде частичного восстановления пневматизации легочной ткани, уменьшения объема участков поражения и изменения КТ плотности ранее выявленных зон изменений. Общий объем поражения левого легкого до 60%. Общий объем поражения правого легкого до 70%.

Суммарно пациент перенес 35 дней госпитализации с двумя эпизодами ухудшения состояния. Отношение  $PaO_2/FiO_2$  составило 295 мм рт. ст. ко дню выписки. Пациент был выписан 11 марта 2022 с улучшением на фоне кислородотерапии через носовые канюли 3 л/мин.

## Клинический пример № 2

Пациентка И. (женщина, возраст 74 года, вес 88 кг, рост 168 см, ИМТ 31,2 кг/м<sup>2</sup>) поступила 03.03.2022 с жалобами на кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, общую слабость, головную боль, повышение температуры тела до 39 градусов Цельсия.

Из анамнеза заболевания: пациентка не вакцинирована от коронавирусной инфекции, сопутствующие заболевания – пароксизмальная фибрилляция предсердий, хронический гастрит вне обострения. Считает себя больной с 01.03.2022 г, когда отметила появление слабости, недомогания, повышение Т тела до 39 С, озноб. По назначению врача принимала: отхаркивающие средства, нестероидные противовоспалительные препараты в течение 2-х дней.

03.03.2022 амбулаторно выполнена МСКТ ОГК, выявлена двусторонняя пневмония (Высокая вероятность COVID-19) КТ-2. В этот же день пациентка была госпитализирована в УКБ № 4.

Состояние при поступлении тяжелое, температура тела 38,5 С, кожные покровы бледные, повышенной влажности, ЧДД 26 в минуту, SpO<sub>2</sub> 85% на воздухе в покое, с кислородной поддержкой через носовые канюли с потоком 10 л/мин SpO<sub>2</sub> 93%. Аускультативно, дыхание жесткое проводится во все отделы.

При оценке прогностических факторов выявлено: возраст более 58 лет, ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, по шкале NEWS2 9 баллов, потребность в кислородотерапии более 6 л/мин, степень поражения легких по данным КТ-2 (объем поражения более 33%), уровень лимфоцитов 0,53 тыс/мкл, SpO<sub>2</sub> на воздухе 85% (менее 92%).

В первый день госпитализации пациентке назначено лечение в соответствии с временными рекомендациями, ГКС (Дексаметазон 8 мг, 2 р/д), антикоагулянтная терапия (Парнапарин натрия 0,6 мл, 2 р/д, п/к), парацетамол при гипертермии. По лабораторным данным отмечены лейкопения, лимфопения, высокий уровень СРБ, АЛТ.

В тот же день, что соответствовало 3-му дню от манифестации заболевания, был назначен ингибитор ИЛ-6 (Тоцилизумаб 8 мг/кг, в/в капельно, однократно). Проведен анализ клинических и лабораторных данных через 3 дня после введения

ИИЛ-6. Выявлено снижение уровня СРБ, увеличение лимфоцитов и лейкоцитов. Оценка на 3-й день после введения ИИЛ-6 по шкале NEWS2 5 баллов, кислородотерапия с потоком 8 л/мин, уровень лимфоцитов 0,68 тыс/мкл, SpO<sub>2</sub> на воздухе 90%, что соответствует благоприятному течению заболевания и Эффективному лечению. Динамика лабораторных данных пациентки представлена в Таблице 42.

Таблица 42 – Динамика лабораторных данных пациентки И. в течение терапии

Дата	СРБ (мг/л)	Ферритин (нг/мл)	ЛДГ (ед/л)	Тромбоциты (тыс/мкл)	D-димер (мкг/мл)	Лимфоциты (тыс/мкл)	Лейкоциты (тыс/мкл)	Гемоглобин (г/л)	АЛТ (ед/л)
03.03.2022	157	435	443	223	2672	0,53	4,3	143	65
06.03.2022	110	223	459	201	2,05	0,68	4,1	139	48
10.03.2022	90	354	393	190	4,58	0,52	6,55	140	53
17.03.2022	9,35	95	386	283	1,12	0,91	6,79	137	39
22.03.2022	3,98	78	543	267	0,8	0,88	7,88	134	35

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Динамика кислотно-основного статуса пациентки И. в течение терапии представлена в Таблице 43.

Таблица 43 – Динамика кислотно-основного статуса пациента А. в течение терапии (по данным анализа артериальной крови)

Дата	pH	paO <sub>2</sub> мм.рт.ст.	paCO <sub>2</sub> мм.рт.ст.	BE	HCO <sub>3</sub> мм.рт.ст.	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> мм.рт.ст.
03.03.2022	7,37	41	43	3,3	26,1	195
06.03.2022	7,48	48	37	2,8	28,2	229
10.03.2022	7,53	43	39	7,2	30,0	205
17.03.2022	7,45	58	44	4,7	28,7	276
22.03.2022	7,39	68	43	1,5	25,7	324

С 10-го марта у пациентки отмечено ухудшение состояния, несмотря на ИИЛ-6 и ГКС. КТ-картина (10.03.2022) с высокой степенью вероятности соответствует COVID-19-ассоциированному поражению легких. Степень тяжести по КТ 3 – отрицательная динамика. Общий объем поражения левого легкого до 45%. Общий объем поражения правого легкого до 50%.

С 10-го марта назначена антибиотикотерапия (Эртапенем 1,0 г х 1 р/д в/в кап. в течение 5 дней), на фоне которой снизились уровни СРБ, ферритина и АЛТ, однако сохранялись лимфопения и лейкопения, повышенный уровень D-димера.

Дополнительные методы исследования:

УЗИ вен нижних конечностей (06.03.2022) Глубокие и поверхностные вены без признаков тромбоза.

Эхокардиография (06.03.2022) Аорта не расширена, уплотнена. Дилатации полостей сердца не выявлено. Незначительная митральная и трикуспидальная регургитация. Систолическое максимальное давление в легочной артерии 25 мм.рт.ст. Миокард без экоструктурных изменений, не утолщен. Нарушений локальной и глобальной сократимости левого желудочка не выявлено. Фракция выброса левого желудочка 61%.

На 7 день после введения ИИЛ-6 на фоне прогрессирования поражения легких была проведена оценка прогностических факторов: SpO<sub>2</sub> на воздухе 85%, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 205 мм рт ст, потребность в кислородотерапии 12 л/мин, D-димер 4,58 мкг/мл, лимфоциты 0,52 тыс/мкл, что расценено как возможность для назначения дополнительного препарата: Циклоспорин А 100 мг 2 раза в день перорально (с 10.03.2022 по 17.03.2022).

На 14 день после введения ИИЛ-6 (7 дней терапии Циклоспорином А) состояние пациентки с положительной динамикой. КТ-картина (17.03.2022) с высокой степенью вероятности соответствует COVID-19-ассоциированному поражению легких. Степень тяжести: КТ-2 По сравнению с исследованием от 10.03.2022 определяется уменьшение объема ранее выявленных участков уплотнений по типу "матового стекла". Общий объем поражения левого легкого до 30%. Общий объем поражения правого легкого до 35%.

Суммарно пациентка провела 20 дней в клинике с одним эпизодом ухудшения состояния. Отношение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> составило 324 мм рт ст ко дню выписки. Пациентка была выписана 22 марта 2022 с улучшением на фоне спонтанного адекватного дыхания.

### Клинический пример № 3

Пациент Я. (мужчина, возраст 65 лет, вес 78 кг, рост 180 см, ИМТ 24,1 кг/м<sup>2</sup>) поступил 18.02.2022 с жалобами на сухой кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до 39 градусов Цельсия, ощущение сдавления в грудной клетке.

Из анамнеза заболевания: пациент не вакцинирован от коронавирусной инфекции, сопутствующие заболевания – ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность II ФК, риск 3 ст, артериальная гипертензия III ст, медикаментозно контролируемая, сахарный диабет II типа. Считает себя больным с 11.02.2022 г, когда отметил появление слабости, повышение температуры тела до 39,5 С. Принимал парацетамол, к врачу не обращался.

18.02.2022 г амбулаторно выполнена МСКТ ОГК, выявлена двусторонняя пневмония (Высокая вероятность COVID-19) КТ-3. В этот же день пациент был госпитализирован в УКБ № 4.

Состояние при поступлении тяжелое, температура тела 38,0 С, кожные покровы бледные, повышенной влажности, ЧДД 28 в минуту, SpO<sub>2</sub> 85% на воздухе в покое, с кислородной поддержкой через носовые канюли с потоком 15 л/мин SpO<sub>2</sub> 93%. Аускультативно, дыхание проводится во все отделы, крепитация в нижних отделах с двух сторон.

При оценке прогностических факторов в первый день госпитализации выявлен высокий риск неблагоприятного исхода: по шкале NEWS2 13 баллов, потребность в кислородотерапии 15 л/мин, степень поражения легких по данным КТ-3 (объем поражения более 33%), уровень лимфоцитов 0,40 тыс/мкл, SpO<sub>2</sub> на воздухе 82% (менее 92%), ЧДД 28 в минуту.

В первый день госпитализации пациенту назначено лечение в соответствии с временными рекомендациями, ГКС (Дексаметазон 8 мг, 2 р/д), антикоагулянтная терапия (Эноксапарин натрия 0,8 мл, 2 р/д, п/к), парацетамол при гипертермии. По лабораторным данным отмечены лейкопения, лимфопения, высокий уровень СРБ и Д-димера.

В день поступления (но уже на 8-й день от манифестации заболевания) был назначен ингибитор ИЛ-6 (Тоцилизумаб 8 мг/кг, в/в капельно, однократно). Проведен анализ клинических и лабораторных данных на 3 день после введения ИИЛ-6. Выявлено снижение уровня СРБ, увеличение лимфоцитов и лейкоцитов (но не нормализация), увеличение АЛТ. Оценка по шкале NEWS2 10 баллов, кислородотерапия с потоком 12 л/мин, уровень лимфоцитов 0,65 тыс/мкл, SpO<sub>2</sub> на воздухе 90%, что говорит о тяжелом состоянии и неблагоприятном прогнозе. Динамика лабораторных данных пациента представлена в таблице 44.

Таблица 44 – Динамика лабораторных данных пациента А. в течение терапии

Дата	СРБ (мг/л)	Ферритин (нг/мл)	ЛДГ (ед/л)	Тромбоциты (тыс/мкл)	D-димер (мкг/мл)	Лимфоциты (тыс/мкл)	Лейкоциты (тыс/мкл)	Гемоглобин (г/л)	АЛТ (ед/л)
18.02.2022	145	310	635	190	5,5	0,40	2,92	121	130
22.02.2022	132	285	500	184	3,54	0,65	3,54	122	126
25.02.2022	98	387	509	110	1,68	0,92	5,60	110	101
03.03.2022	57	256	382	103	0,78	1,03	7,01	98	87
10.03.2022	33	295	348	106	0,41	1,10	8,23	101	35

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Динамика кислотно-основного статуса пациента Я. в течение терапии представлена в Таблице 45.

С 21 февраля у пациента отмечено ухудшение состояния, несмотря на ИИЛ-6 и ГКС. КТ-картина (21.02.2022) с высокой степенью вероятности соответствует COVID-19-ассоциированному поражению легких. Степень тяжести по КТ 3 – отрицательная динамика. Общий объем поражения левого легкого до 50%. Общий объем поражения правого легкого до 60%.

С 21 февраля назначена антибиотикотерапия (Эртапенем 1,0 г х 1 р/д в/в кап. в течение 5 дней), на фоне которой снизились уровни СРБ и АЛТ, однако сохранялись лимфопения и лейкопения, повышенный уровень D-димера.

Таблица 45 – Динамика кислотно-основного статуса пациента Я. в течение терапии (по данным анализа артериальной крови)

Дата	pH	раО <sub>2</sub> мм.рт.ст.	раСО <sub>2</sub> мм.рт.ст.	BE	НСО <sub>3</sub> мм.рт.ст.	РаО <sub>2</sub> /FiО <sub>2</sub> мм.рт.ст.
18.02.2022	7,53	37	34	6,3	29,1	176
22.02.2022	7,56	43	38	6,8	31,2	205
25.02.2022	7,48	41	34	5,1	33,0	195
03.03.2022	7,45	54	42	7,3	31,7	257
10.03.2022	7,39	56	46	3,0	24,4	267
13.03.2022	7,43	64	41	3,4	25,2	305

Дополнительные методы исследования:

УЗИ вен нижних конечностей (19.02.2022) Глубокие и поверхностные вены без признаков тромбоза.

Эхокардиография (19.02.2022) Аорта не расширена, уплотнена. Дилатации полостей сердца не выявлено. Незначительная митральная регургитация. Незначительная трикуспидальная регургитация. Незначительная легочная регургитация. Систолическое максимальное давление в легочной артерии около 39 мм.рт.ст. Миокард без экоструктурных изменений, гипертрофия межжелудочковой перегородки и передней стенки левого желудочка. Нарушений глобальной сократимости левого желудочка не выявлено. Гипокинезы среднем и верхушечном сегментах боковой стенки левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка 54%.

На 5 день после введения ИИЛ-6 состояние пациента с отрицательной динамикой. КТ-картина (22.02.2022) с высокой степенью вероятности соответствует COVID-19-ассоциированному поражению легких (отрицательная динамика). Степень тяжести: КТ-4 По сравнению с исследованием от 18.02.2022 определяется увеличение объема ранее выявленных участков уплотнений по типу "матового стекла" и утолщений интерстициальных перегородок. Общий объем поражения левого легкого до 70%. Общий объем поражения правого легкого до 70%.

Проведена оценка прогностических факторов через 7 дней после введения ИИЛ-6 на фоне прогрессирования поражения легких: SpO<sub>2</sub> на воздухе 82%,

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  снизился до 195 мм рт ст, повышены уровни D-димера, ЛДГ, АСТ, СРБ, лимфопения и лейкопения, что расценено как необходимость в эскалации терапии.

Пациенту назначен N-ацетилцистеин в дозе 1200 мг внутривенно в течение 10 дней. С 25 февраля пациенту начата неинвазивная вентиляция легких через лицевую маску в форме непрерывного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), с начальным давлением на уровне 10 см  $\text{H}_2\text{O}$ , с последующей коррекцией в зависимости от  $\text{SpO}_2$  и клинической переносимости, фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси составляла сначала 40% с последующей корректировкой по газовому составу артериальной крови.

При оценке факторов риска неудачи НИВЛ через 3 часа от начала респираторной поддержки выявлены частично благоприятные показатели: минутная вентиляция 13 л/мин;  $\text{CO}_2$  34 мм ртст; вентиляционный коэффициент 1,51, дыхательный объем 450 мл,  $\text{SpO}_2$  85% на атмосферном воздухе, на фоне НИВЛ  $\text{SpO}_2$  95%; Д-димер 1,68 мкг/мл. Длительность НИВЛ составила 14 дней с ежедневно корректируемыми параметрами.

Положительная динамика отмечена через неделю терапии, по данным КТ (03.03.2022) степень тяжести КТ-2. В легких по сравнению с 22.02.2022 отмечается положительная динамика в виде частичного восстановления пневматизации легочной ткани, уменьшения объема участков поражения. Общий объем поражения левого легкого до 20%. Общий объем поражения правого легкого до 25%. Отношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  составило 305 мм рт ст ко дню выписки.

Суммарно пациент провел 24 дня госпитализации с прогрессирующим ухудшением состояния эпизодом ухудшения состояния. Пациент был выписан 13 марта 2022 с улучшением на фоне кислородотерапии через носовые канюли 5 л/мин.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По состоянию на сентябрь 2023 г. в России зарегистрированы 22 995 765 подтвержденных случаев заболевания COVID-19 и 399 999 случаев смерти от этого заболевания (в мире зарегистрированы 770 563 467 случаев заболевания COVID-19 и 6 957 216 случаев смерти) (по данным сайтов стопкоронавирус.рф., <https://covid19.who.int> на 13.09.23). К факторам риска тяжелого течения COVID-19 и осложнений у взрослых относят пожилой возраст, мужской пол, этническая принадлежность, наличие сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение, онкологические заболевания, иммунодефициты и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [80]. Помимо этих факторов, к основным факторам риска тяжести и смертности от COVID-19 также относятся лабораторные показатели, уровни провоспалительных цитокинов [116, 126, 329].

Нами описаны клинические и лабораторные признаки тяжести заболевания и предикторы исхода, к которым относятся как общепринятые данные (лейкоцитоз, лимфопения, высокий уровень СРБ, ЛДГ и ферритина), так и впервые выявленные (длительность заболевания до момента госпитализации, ЧДД, потребность в СРАР терапии, уровень SpO<sub>2</sub> на воздухе при поступлении, на 3 и 7 день госпитализации). Оценка данных показателей в динамике имеет значение не только в констатации тяжести состояния пациента в настоящий момент, но и для прогнозирования исхода и своевременной эскалации терапии. В проведенных нами исследованиях выявлены и проанализированы наиболее значимые и клинически применимые показатели состояния здоровья пациента, которые дают основания для изменения тактики терапии.

По нашим данным, у пациентов с COVID-19 при развитии системного воспаления и поражения легких назначение тоцилизумаба в первые семь дней от начала заболевания по сравнению с более поздним назначением может предотвратить необходимость эскалации респираторной поддержки и ускорить

выздоровление. Насыщение гемоглобина кислородом (на воздухе) на 3 и 7 дни может быть критерием эффективности проводимой терапии.

Результаты крупного рандомизированного исследования RECOVERY показали, что тоцилизумаб является эффективным средством лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 с гипоксемией и признаками воспаления (СРБ  $\geq 75$  мг/л). Лечение тоцилизумабом улучшило выживаемость и шансы на выписку из стационара в течение 28 дней, а также уменьшило вероятность прогрессирования заболевания [16, 381]. Эти преимущества были одинаковыми во всех исследованных группах пациентов, в том числе получающих инвазивную и неинвазивную респираторную поддержку или только низкопоточную оксигенотерапию [383]. Аналогичные данные были получены в исследовании Durán-Méndez A. et al., тоцилизумаб значительно снижал потребность в респираторной поддержке и уровни маркеров воспаления (СРБ и уровень нейтрофилов) у всех пациентов, хотя летальность снизилась только у пациентов с тяжелым течением заболевания, но не средней тяжести, когда препарат вводили на ранней воспалительной стадии до 15 дней от начала заболевания [65].

Мета-анализ, включивший 64 исследования (из которых 10 рандомизированных) у 20616 пациентов при сравнении применения тоцилизумаба со стандартной терапией, показал снижение летальности при применении тоцилизумаба в сочетании с кортикостероидами у пациентов с COVID-19, повреждением легких и системным гипервоспалительным синдромом, эффект был более выражен в первые 10 дней от начала заболевания [130].

Противоположные данные были получены Moreno Diaz R и кол., в наблюдательном ретроспективном исследовании оптимального времени введения тоцилизумаба у 112 госпитализированных пациентов с COVID-19. Лечение проводилось до или после 10 дней от появления симптомов у 47 и 65 пациентов, соответственно. 90-дневная летальность была выше в группе раннего назначения препарата (18,6% против 5,0%,  $p=0,048$ ), хотя 30-дневная летальность не показала значимых различий, длительность госпитализации была ниже в группе раннего назначения [240]. В том же исследовании среди зарегистрированных параметров

воспаления (ЛДГ, СРБ, D-димер и общее число лимфоцитов) уровень СРБ в сыворотке крови на момент введения тоцилизумаба был значительно выше в первой группе, чем во второй (208,7 (118–270) мг/дл против 153,0 (61,2–238,1) мг/дл,  $p=0,035$ ). Учитывая ключевую роль СРБ – суррогатного маркера биологической активности интерлейкина-6 – в фармакодинамике блокаторов ИЛ-6, значительная разница в летальности между группами предположительно связана с различными исходными уровнями СРБ в сыворотке крови. Более высокая летальность среди пациентов с повышенным уровнем СРБ может подчеркивать важность назначения тоцилизумаба до прогрессирования заболевания [276].

В исследовании Moiseev и кол., основанном на ретроспективном сравнении эффектов раннего и позднего назначения тоцилизумаба у 328 госпитализированных пациентов с COVID-19, также не было выявлено различий влияния времени терапии на прогноз заболевания [21]. Более того, более раннее введение тоцилизумаба было ассоциировано с более высокой потребностью в ИВЛ (отношение шансов 2,507;  $p=0,016$ ). Однако, необходимо отметить, что в данном исследовании был использован другой подход определения времени введения препарата: «ранним» считалось назначение тоцилизумаба у пациентов на фоне кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких, а «поздним» – у пациентов при проведении инвазивной ИВЛ.

В исследовании STOP-COVID влияние тоцилизумаба исследовали у 3924 пациентов реанимации [21]. Одиннадцать процентов респондентов (433 человека) получили тоцилизумаб в первые 2 дней от поступления в ОРИТ. Пациенты группы тоцилизумаба были моложе группы сравнения (58 и 63 года, соответственно), чаще получали глюкокортикостероиды (18,7% и 12,6%) и чаще нуждались в ИВЛ (47,3% и 37,9%). Летальность составила 28,9% в группе тоцилизумаба и 40,6% в группе сравнения. Лечение тоцилизумабом снижало риск летального исхода (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,56-0,92), однако нельзя исключить влияние глюкокортикостероидов на улучшение исхода, которое впоследствии вошло в клинические рекомендации.

В другом рандомизированном исследовании 126 пациентов с COVID-19 и отношением PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> 200 – 300 мм рт. ст., ненуждающихся в НИВЛ или ИВЛ, Исследование было завершено досрочно, так как частота неблагоприятного исхода не отличалась между группами тоцилизумаба и сравнения (28,3% и 27,0%, соответственно), а также 23,3% пациентов группы сравнения во время госпитализации получили инфузию тоцилизумаба [155].

В пилотном исследовании Фоминой и соавт. продемонстрирована эффективность и безопасность применения тоцилизумаба у пациентов разных возрастных групп с COVID-ассоциированным повреждением легочной ткани и признаками цитокинового шторма. При этом у пациентов до 50 лет после терапии тоцилизумабом удалось добиться бóльшей клинической эффективности по сравнению с более старшими пациентами. По степени тяжести состояния и лабораторным критериям самая низкая клиническая эффективность терапии тоцилизумабом отмечена у пациентов старше 70 лет [305].

Нами получены аналогичные данные, пациенты старше 60 лет были более коморбидные, склонные к быстрому прогрессированию заболевания, имели значимо более высокую летальность и длительность госпитализации. Оценка по шкале National Early Warning Score (NEWS2) до и после применения тоцилизумаба значимо снизилась по сравнению с исходными показателями. Аналогичные данные получены в результате нескольких других исследований [8, 21, 159, 305].

В недавнем мета-анализе результаты 145 включенных исследований выявили у пациентов с подтвержденным COVID-19 повышение уровня цитокинов в плазме крови ассоциировалось с повышенной тяжестью и летальностью. Напротив, пациенты с нетяжелым течением COVID-19 и выжившие демонстрировали функциональные врожденные и адаптивные иммунные ответы, проявляющиеся более высокими уровнями эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов, В-клеток, NK-клеток, Т-клеток и их субпопуляции CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>. Повышение всех вышеперечисленных факторов соответствовало неблагоприятному течению заболевания [214].

Уровень ЛДГ в нашем исследовании увеличивался с течением заболевания. Интересна динамика ЛДГ: в группе циклоспорина показатель сначала увеличивался, затем снижался, но различия не достигли статистической значимости из-за широкого разброса данных; в группе сравнения ЛДГ в динамике увеличивался, но в единственной статистически значимой точке оказался ниже, чем в группе циклоспорина. В ретроспективном исследовании Vélez-Páez JL, у 240 пациентов, живущих в высокогорье (2850 м над уровнем моря), уровни ЛДГ были аналогичны нашим данным и показали значимое увеличение у умерших пациентов, однако как предиктор неблагоприятного течения заболевания данный показатель был незначим [68]. В другом ретроспективном исследовании с участием 450 пациентов, ИМТ, ЛДГ, СРБ и альбумин определены как непрерывные переменные, связанные со степенью поражения на КТ грудной клетки. Анализ пропорциональных рисков Кокса определил ЛДГ (отношение рисков 1,003; 95% ДИ 1,001–1,005) как фактор, независимо связанный с развитием тяжелой COVID-19 пневмонии. Повышенный уровень ЛДГ в сыворотке при поступлении может быть полезен в клинической практике для простого скрининга пациентов с COVID-19 с высоким риском развития последующего тяжелого заболевания (риск увеличивался экспоненциально в 2, 3, 6, 10 и 18 раз по мере увеличения ЛДГ на 200, 400, 600, 800 и 1000 выше нормального значения) [219].

Анамнез артериальной гипертензии, наоборот, не получил значимого подтверждения ни в одной из групп, ни во всей когорте пациентов. Шкала NEWS2 в очередной раз показала свою валидность. Пациенты обеих групп в начале лечения демонстрировали тахикардию и тахипноэ, оба показателя значимо снизились на 7 день от применения тоцилизумаба. По данным КТ на 11 день от применения тоцилизумаба, в группе циклоспорина было значимо меньше пациентов с КТ-4 (26 против 52%,  $p=0,014$ ), также значимо ниже была потребность в кислородотерапии (уже с третьего дня от начала применения циклоспорина) 10 [8-15] против 12 [9-16] л/мин ( $p=0,049$ ) и СРАР (37 против 63,6%,  $p=0,011$ ).

Ряд данных могут косвенно подтвердить потенциальный терапевтический эффект циклоспорина А при SARS-CoV-2 инфекции. В некоторых исследованиях

сообщается о низкой заболеваемости COVID-19 среди лиц, страдающих ревматическими заболеваниями [223], или о лучшем прогнозе у реципиентов трансплантата почки [353]. Иммуносупрессивное лечение на основе ЦС может быть безопасным и эффективным для реципиентов трансплантата почки с диагнозом COVID-19 [353]. Пациенты с солидными опухолями, вирусом иммунодефицита человека и первичными иммунодефицитами имеют высокий риск тяжелых исходов, интубации трахеи и смерти. Данные о пациентах, получающих иммунодепрессанты или биологические препараты для лечения ревматологических и аутоиммунных состояний, показывают клинические результаты, аналогичные таковым у населения в целом. По другим данным, использование ритуксимаба и специфических иммуносупрессивных препаратов (например, сульфасалазина, азатиоприна, циклофосфида, циклоспорина, микофенолата или такролимуса) было связано с худшими исходами по сравнению с использованием метотрексата или противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание [195].

В нашем исследовании одним из факторов риска неблагоприятного исхода выявлен ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  и возраст старше 58 лет. В наблюдательном исследовании, опубликованном в 2024 году, среди 219 пациентов с COVID-19 в возрасте  $\geq 70$  лет (средний возраст 83 года, 53% мужчины) 39 пациентов имели ИМТ  $< 20 \text{ кг/м}^2$ , 73 имели ИМТ от 20 до  $24,9 \text{ кг/м}^2$  и 107 имели ИМТ  $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ . Установлена связь ИМТ  $< 20 \text{ кг/м}^2$  с более высоким риском летального исхода в течение одного года после выписки (отношение рисков (ОР) [95% ДИ 1,75 [1,00–3,05],  $p = 0,048$ ), в то время как ИМТ  $\geq 25 \text{ кг/м}^2$  не был связан с исходом (ОР 1,04 [0,64–1,69],  $p = 0,9$ ). Однако ИМТ линейно коррелировал как с внутрибольничной острой дыхательной недостаточностью ( $p = 0,02$ ), так и с сердечно-сосудистыми событиями ( $p = 0,07$ ). В этой когорте пожилых пациентов низкий ИМТ, а не высокий ИМТ, являлся независимым фактором риска смерти после COVID-19 [55].

Многие исследователи описывали увеличение уровня ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 [353]. Но ИЛ-6 не единственный маркер воспаления при COVID-19. Другие воспалительные параметры показали связь с летальностью или тяжелым

течением заболевания, такие как D-димер  $> 2,5$  мкг/мл или уровень СРБ выше 100-200 мг/л, и их комбинация [47, 222]. Мы не измеряли уровни ИЛ-6 и D-димера у всех наших пациентов ввиду финансовых ограничений. Однако, ряд исследований показали противоречивые данные о прогностической значимости ИЛ-6 при COVID-19 [187].

В небольшом исследовании 10 пациентам средней степени тяжести применяли циклоспорин в начальной дозе 9 мг/кг/сут. У пяти из них наблюдали побочные эффекты, ни один из них не был серьезным, и наиболее распространенными были увеличение трансаминаз. Ни один субъект, включенный в это исследование, не нуждался в интенсивной терапии, и все они были выписаны из больницы [302].

В пилотном исследовании у 209 пациентов средней и тяжелой степени COVID-19 циклоспорин применяли перорально в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 7 дней с момента госпитализации. Доза циклоспорина 1 мг/кг назначалась пациентам старше 70 лет. Пациентам со значениями креатинина при поступлении  $> 2$  мг/дл или с неконтролируемой артериальной гипертензией циклоспорин не назначали. Циклоспорин, используемый в качестве адьюванта к стероидной терапии, показал снижение летальности [29]. Низкие дозы и краткосрочная схема в исследовании Gálvez-Romero JL не привели к развитию побочных эффектов, в сравнении с нефротоксичностью, наблюдаемой у пациентов после трансплантации при длительном применении циклоспорина [114, 274]. В нашем исследовании для минимизации неблагоприятных побочных эффектов циклоспорина, мы применяли препарат короткое время, в низких дозах, с поправкой на вес и совместимость с другими применяемыми препаратами.

Согласно различным исследованиям, распространенность суперинфекций у пациентов с COVID-19 неоднородна, с различиями более 50% в зависимости от места инфицирования, сопутствующих заболеваний и иммунодепрессивной терапии [224]. Частота нозокомиальных инфекций в нашем исследовании аналогична многим другим [11, 58, 91, 327]. Диагностика нозокомиальной инфекции была затруднена вследствие невозможности использования

традиционных критериев инфекции: температуры, лейкоцитоза и гнойной мокроты.

НАС – давно известный, недорогой, низкотоксичный препарат, который может улучшить терапевтические стратегии лечения COVID-19. НАС, вводимый внутривенно, перорально или ингаляционно, может подавлять репликацию SARS-CoV-2 и улучшить результаты лечения при своевременном применении. Потенциальные терапевтические преимущества НАС включают внеклеточную активность против АФК, пополнение внутриклеточного GSH, подавление цитокинового шторма и защиту Т-клеток, тем самым смягчая воспаление и повреждение тканей. Назначение НАС в сочетании с другими противовирусными препаратами может значительно снизить частоту госпитализаций, частоту искусственной вентиляции легких и летальность [351].

В нескольких исследованиях изучалась эффективность НАС у госпитализированных пациентов с COVID-19. Ibrahim H. и соавт. продемонстрировали, что у респираторно-зависимых пациентов внутривенное введение НАС вызывало клиническое улучшение и снижение СРБ и ферритина [377]. В другом исследовании, проведенном Alamdari et al., введение НАС в сочетании с высокими дозами метиленового синего и витамина С привело к значительному клиническому эффекту и выздоровлению четырех из пяти пациентов с COVID-19 в критическом состоянии [49]. В то же время, de Alencar JCG и соавт. показали, что введение НАС в высоких дозах замедлило развитие тяжелой формы COVID-19 [131]. Однако, в этом исследовании пациенты не получали системные стероиды.

Аналогичные нашим результаты были получены в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании Gamarra-Morales Y. et al. 2023 года, которое включало пациентов ОРИТ (n=140) с COVID-19. В основной группе НАС назначали в виде непрерывной инфузии с нагрузочной дозой (150 мг/кг) и поддерживающей дозой (50 мг/кг) в течение трех дней. Пациенты, получавшие НАС, показали более высокие значения  $PaO_2/FiO_2$  через 3 дня терапии, ниже уровни СРБ, D-димера и ЛДГ. Выявлена способность НАС остановить снижение

концентрации глутатиона. Летальность и длительность госпитализации не отличались [324]. Также в исследовании Siamak Afaghi et al. ежедневное внутривенное введение 1500 мг NAC 217 пациентам с COVID-19 способствовало сокращению времени пребывания в госпитале и улучшению некоторых клинических симптомов, но не уменьшало риск перевода в ОРИТ и 28-дневную летальность [268].

Противоположные данные были получены в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании Panahi U. et al., где пациенты (n=250) получали или обычное лечение или комбинацию с ингаляцией NAC (одна ингаляция каждые 12 часов, в течение 7 дней) [176]. Летальность была значительно ниже в группе NAC, чем в контрольной (3,2% против 39,2%,  $p < 0,001$ ). Значимые различия были обнаружены между двумя группами по количеству лейкоцитов, гемоглобина, СРБ, АСТ. Различий не наблюдалось по продолжительности пребывания в стационаре ( $11,98 \pm 3,61$  против  $11,81 \pm 3,52$ ,  $p = 0,814$ ) и необходимости госпитализации в ОРИТ (7,2% против 11,2%,  $p = 0,274$ ).

В последнее время в нескольких исследованиях сообщалось о многообещающих терапевтических эффектах лечения экзогенным сурфактантом при ОРДС, связанном с COVID-19. В отличие от нашего исследования, сурфактант применяли у интубированных пациентов путем эндотрахеальной инстилляцией или через бронхоскоп [9, 243, 358]. В нашем исследовании пациенты исходно не были интубированы и получали неинвазивную респираторную поддержку. Piva S. et al. сообщили о снижении 30-дневной летальности в группе сурфактанта, но это снижение не было статистически значимым, вероятно, из-за небольшого размера выборки [359].

Busani S. et al. показали прогрессивное улучшение  $PaO_2/FiO_2$  через 6-48 ч после эндотрахеальной инстилляцией сурфактанта, но эта серия случаев включала только пять пациентов, что не позволяло оценить летальность [358]. Нами показано улучшение оксигенации и снижение тяжести состояния пациентов на фоне ингаляции сурфактанта, причем состояние пациентов группы сурфактанта было исходно тяжелее.

О потенциальной роли анти-ИЛ-17-терапии свидетельствуют и данные ретроспективного обсервационного исследования, которое продемонстрировало, что у пациентов с псориазом, рутинно получающих анти-ИЛ-17-терапию, не наблюдалось случаев тяжелого течения COVID-19 и летального исхода [15, 370]. В настоящее время исследуется возможность использования другого ингибитора ИЛ-17, иксекизумаба, в острой фазе COVID-19 [336]. Исследование имеет несколько ограничений. Это было ретроспективное исследование «случай-контроль», проведенное в одном медицинском центре.

Около 28% наших пациентов с COVID-19 с гипоксемической ОДН нуждались в ИВЛ, связанная с этим летальность составила 88% по сравнению с 0% при успешной НИВЛ. Наши результаты согласуются с недавними отчетами об использовании НИВЛ при гипоксемической ОДН, связанной с COVID-19, где частота неудач НИВЛ варьировала от 23% до 45% [10, 94, 189, 196].

Интересно, что средние значения  $PaO_2/FiO_2$  у наших пациентов были ниже, чем в когортном исследовании пациентов с COVID-19 на искусственной вентиляции легких, о которых сообщили Ziehr et al. (164 против 182 мм рт. ст.) [321].

В исследованиях COVACTA и REMDACTA, которые представляли собой двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования, с участием 1078 пациентов, госпитализированных с COVID-19 на 8-11 день заболевания, пациенты получали тоцилизумаб или плацебо в исследовании COVACTA или тоцилизумаб плюс ремдесивир или плацебо плюс ремдесивир в REMDACTA. При оценке потенциальной прогностической ценности мазка из носоглотки и вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в сыворотке крови, а также антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови на исходном уровне в качестве биомаркеров клинических исходов в моделях пропорционального риска Кокса было получено, что вирусная нагрузка сыворотки крови более надежный предиктор клинических исходов, чем вирусная нагрузка мазка; высокая вирусная нагрузка в сыворотке была связана с более высоким риском смерти и искусственной вентиляции легких, а также с меньшей вероятностью выписки из больницы. Высокая вирусная нагрузка в сыворотке

коррелировала с уровнями воспалительных цитокинов и биомаркеров повреждения легких (уровень лимфоцитов, СРБ, ИЛ-6, ферритин, ЛДГ) [306].

Аналогичные лабораторные маркеры были выявлены в наших исследованиях, как характеристика тяжелого течения и ухудшения состояния пациентов. Изолированная лимфопения (уровень лимфоцитов менее 1,0 тыс/мкл) при поступлении в ОРИТ предлагается как фактор риска заболеваемости и летальности у пациентов в критическом состоянии [86].

В предложенном нами алгоритме лечебно-диагностических мероприятий и тактики медикаментозной терапии и респираторной поддержки представлено сочетание немодифицируемых факторов прогноза (возраст и ИМТ), клинических признаков тяжести состояния пациента при поступлении, на 3 и 7 день госпитализации (ЧДД, SpO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), лабораторных данных (степень лимфопении, уровень D-димера) и параметров НИВЛ при необходимости в эскалации терапии, на основании которых возможно заранее выделить пациентов группы риска неблагоприятного исхода и своевременно усилить их мониторинг и терапию.

Аналогичные связи обнаружены между биомаркерами и возрастом, а также хроническими заболеваниями с тяжестью COVID-19. Уровни биомаркеров (ИЛ-6, прокальцитонин, СРБ и нейтрофильно-лейкоцитарное соотношение) коррелируют с тяжестью заболевания COVID-19 и могут использоваться в прогнозировании течения COVID-19 и его неблагоприятного прогноза [86].

Мы определили, что повышенные уровни D-димера являются предиктором неудачи НИВЛ. В исследовании Wang et al., описывающем когорту пациентов с COVID-19 в критическом состоянии в Китае, повышенный уровень D-димера (>1,5 мг/л) при поступлении также был индикатором повышенной вероятности потребности в ИВЛ [247].

Пациенты, у которых НИВЛ оказалась неудачной, имели важные характеристики нарушения газообмена: минутная вентиляция и коэффициент вентиляции во время НИВЛ, которые в целом могут быть связаны с увеличением альвеолярного мертвого пространства и нарушением клиренса углекислого газа.

Более высокая минутная вентиляция у пациентов при неудачной НИВЛ была обусловлена несколько более высоким дыхательным объемом и более высокой частотой дыхания, что, конечно, может увеличить риск поражения легких [69]. Время до установления неэффективности НИВЛ и интубации трахеи имело широкий диапазон, что можно объяснить разным временем от начала заболевания до начала НИВЛ, разным объемом повреждения легких и разной скоростью прогрессирования заболевания.

Исследование Grotberg JC (2024) показало, что длительное использование неинвазивной респираторной поддержки может увеличить летальность пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, связанным с COVID-19, которым требуется ЭКМО. Девяностодневная летальность была значительно выше у пациентов (N = 121), получавших НИВЛ >4 дней (81,8% против 52,4%,  $p < 0,001$ ). Каждый дополнительный день респираторной поддержки (НИВЛ) перед ЭКМО повышал вероятность развития правожелудочковой недостаточности (отношение шансов [ОШ]: 1,066, 95% (ДИ) 1,002–1,135) и внутрибольничной летальности (1,17, 95% ДИ 1,08-1,27) [38]. По нашим данным уже через три часа от начала НИВЛ возможно прогнозировать дальнейшее течение заболевания, учитывая вентиляционный коэффициент более 1,27, минутную вентиляцию легких более 12 л/мин, дыхательный объем более 535 мл.

В недавнем ретроспективном одноцентровом исследовании пациентов с COVID-19 анализировали антропометрические данные, нефармакологическую терапию и статус выживаемости. Из 835 пациентов (54% мужчины, средний возраст 58 лет) 34% (n=284) не получали никакой респираторной терапии, 40% (n=337) получали кислородную терапию, 3% (n=22) ВПО, 9% (n=73) СРАР, 7% (n=56) НИВЛ, 4% (n=34) ИВЛ и 3% (n=29) ЭКМО. Из 551 пациента, получавших респираторную поддержку, интубация трахеи потребовалась в 12,3%. Всего 183 пациентам потребовалось лечение в отделении интенсивной терапии, 106 (13%) умерли. Из пациентов с ИВЛ умерли 25 (74%), из пациентов с ЭКМО умерли 23 (79%). Артериальная гипертензия, диабет и дислипидемия чаще встречались у выживших. Бинарный логистический анализ выявил следующие факторы риска

летального исхода: кислородотерапия  $\geq 2$  л/мин при поступлении (ОШ 6,96 [4,01–12,08]), возраст (ОШ 1,09 [1,05–1,14]) и мужской пол (ОШ 2,23 [0,79–6,31]) [307].

Результаты наших исследований выявили те же факторы риска летального исхода: кислородотерапия  $\geq 6$  л/мин при поступлении и возраст старше 60 лет. Однако, мы не обнаружили зависимости исхода от фоновой патологии. Так, ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией страдали все умершие пациенты, а сахарный диабет наблюдали у каждого пятого пациента как у умерших, так и у выживших.

В апреле 2024 Reis Gomes VM и соавт. описана шкала оценки риска летального исхода пациентов с COVID-19 при поступлении в ОРИТ (AB2CO), которая включает схожие с нашими факторы, это возраст,  $pO_2/FiO_2$ , функция дыхания (ЧДД или потребность в ИВЛ), ХОБЛ и ожирение [36].

В ретроспективном анализе 210 пациентов было установлено, что фоновая сердечная недостаточность в сочетании с COVID-19 повышает риск 30-дневной летальности (28,91 против 14,63%;  $P=0,017$ ), продолжительности пребывания в стационаре ( $22,54 \pm 6,73$  против  $19,35 \pm 5,69$ ;  $P < 0,001$ ) и более высоких расходов больницы ( $P < 0,001$ ). Осложнения COVID-19 на фоне сердечной недостаточности встречались значительно чаще, чем у пациентов без сердечной недостаточности: пневмония (76,56 против 35,37%;  $P=0,0001$ ), дыхательная недостаточность (47,66 против 24,39%;  $P=0,001$ ), тромбоэмболия легочной артерии (8,59 против 2,44%;  $P=0,031$ ), тромбоз глубоких вен (30,47 против 14,63%;  $P=0,009$ ), 7-дневный делирий (60,16 против 45,12%;  $P=0,033$ ), синдром полиорганной недостаточности (32,81 против 18,29%;  $P=0,021$ ) и неврологический дефицит (30,47% против 17,07%,  $P=0,029$ ) [247].

В обзоре факторов риска летального исхода у людей, живущих с ВИЧ, которым был поставлен диагноз COVID-19, было рассмотрено десять статей с участием 46 136 пациентов. Факторами риска названы возраст  $\geq 60$  лет (ОР = 2,22; 95% ДИ 1,617, 3,050;  $p < 0,001$ ), мужской пол (ОР = 1,668; 95% ДИ 1,179, 2,361;  $p = 0,004$ ) сахарный диабет (ОР = 3,34; 95% ДИ 1,45, 7,68;  $p = 0,005$ ). Проведение

антиретровирусной терапии снижало риск летальности (OR = 0,90; 95% ДИ: 0,83, 0,98; p = 0,02) [239].

Еще один фактор риска летального исхода был недавно опубликован китайским коллективом авторов. При поступлении из 3275 пациентов в течение 2020-2022 гг 876 пациентам измеряли уровни NT-proBNP и собирали демографические, клинические и лабораторные данные. Авторы представили новую концепцию соотношения NT-proBNP (уровень NT-proBNP скорректированный по максимальному нормальному значению для конкретного возраста). Соотношение NT-proBNP более 1,0 оказалось сильным предиктором летальности у взрослых пациентов с COVID-19 (площадь под кривой = 0,826; скорректированное отношение рисков 3,959; 95% ДИ 3,001 – 5,221; P < 0,001) [284]. Анализ NT-proBNP рутинно не входит в протокол первичного обследования пациентов без сердечно-сосудистой патологии, так что данное наблюдение, хоть и позволяет стратифицировать пациентов при поступлении по группам риска, требует дальнейшего изучения.

Своевременное выявление факторов риска раннего прогрессирования особенно у пожилых пациентов с COVID-19 имеет большое значение для последующего клинического ведения. Во время пандемии COVID-19 типа Omicron был проведен анализ факторов риска с созданием номограммы раннего прогрессирования заболевания. Ретроспективно было отобрано 272 пациента, среди которых у 83 (30,5%) пациентов по данным КТ грудной клетки через 3–5 дней после госпитализации при стандартной начальной терапии наблюдали раннее прогрессирование. Для прогнозирования раннего прогрессирования в номограмму были включены шесть независимых прогностических факторов: СРБ > 10 мг/л, ИЛ-6 > 6,6 пг/мл, ЛДГ > 245 ед/л, количество CD4+ Т-лимфоцитов <400/мкл, Повседневная деятельность (Activities of Daily Living, ADL) ≤40 баллов и краткая форма оценки статуса питания (MNA-SF) ≤7 баллов; площади под кривой для экспериментальной когорты (191 пациент) и для проверочной (81 пациент) составили 0,857 (95% ДИ 0,798, – 0,916) и 0,774 (95% ДИ 0,667, – 0,881) соответственно [326].

Во всех, проведенных нами исследованиях, пациентам мониторировали температуру тела, значимых отличий в группах сравнения выявлено не было. Однако, гипертермия чаще встречалась у мужчин, а в группах Циклоспорина А, N-ацетилцистеина, сурфактанта БЛ была отмечена более быстрая нормализация температуры тела.

Наши данные совпадают с недавно опубликованным исследованием Pereto Silva L, и соавт., где лихорадка присутствовала у 128 участников (9,1%) из 1400, с более высокой распространенностью у мужчин (71%) и лиц с ожирением (42,9%). Среди пациентов с лихорадкой 39 потребовалась интубация трахеи (30,4%), двое были интубированы при поступлении (1,5%), 104 были выписаны (81,2%) и 24 умерли (18,7%). Лихорадка не была связана с ухудшением клинических исходов [190].

Искусственные нейронные сети также были задействованы в расчете риска поступления пациентов с COVID-19 в отделение интенсивной терапии. Предложен алгоритм прогнозирования исхода (DERGA), основанный на 15 легкодоступных гематологических показателях. База данных включала 1596 пациентов с COVID-19, из которых 1257 обучающих данных (80 % базы данных) и 339 тестовых данных (20 % базы данных). Оптимальная комбинация гематологических показателей состояла из четырех показателей: соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, лактатдегидрогеназа, ферритин и альбумин (точность 97,12%) [304].

В очередном исследовании прогностической способности лабораторных маркеров уровень лимфоцитов при поступлении и при выписке у пациентов с COVID-19, инфицированных штаммами Омикрон демонстрировал высокую предиктивную способность по сравнению с пациентами, инфицированными штаммами дикого типа или типа Дельта. Уровни лейкоцитов выше пороговых значений и уровни лимфоцитов ниже пороговых значений имели показали высокий риск внутрибольничной летальности у пациентов со штаммами дикого типа и типа Омикрон ( $P < 0,01$ ). Уровни лейкоцитов и лимфоцитов при поступлении и выписке у пациентов с COVID-19, инфицированных штаммами дикого типа, Дельта и Омикрон, имеют различия что свидетельствует о разном уровне риска смерти при

каждом штамме [127]. В наших исследованиях уровни лейкоцитов не показали предиктивной значимости, а уровень лимфоцитопении установлен предиктором неблагоприятного исхода, как при поступлении, так и на третий и пятый дни госпитализации.

Еще одна комбинация клинико-демографических и лабораторных данных предложена в качестве оценки когнитивных нарушений: индекс CALC (коморбидность, возраст, лимфоциты, С-реактивный белок) – пороговое значение, связанное с повышенным риском большего количества психопатологических реакций составило семь баллов (чувствительность 79,0%, специфичность 69,4%, AUC = 0,719). У пациентов с CALC >7 баллов чаще наблюдали нарушения ориентации, мышления, способности к планированию, наличие выраженной тревоги, депрессии и когнитивных нарушений [325]. В данном исследовании когнитивный и психологический статус был оценен с помощью опросников госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Вероятно, имеет смысл включать данные опросники в динамическую оценку состояния пациентов для своевременной коррекции терапии.

Схожий лабораторный профиль исследован в серии крупных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых оценивалось лечение взрослых, госпитализированных с COVID-19 (АСТТ, адаптивное лечение COVID-19), которое исследовало противовирусный препарат ремдесивир с целью сокращения времени госпитализации по сравнению с плацебо. У пациентов, характеризующихся низким абсолютным количеством лимфоцитов, высоким абсолютным количеством нейтрофилов и низким количеством тромбоцитов при поступлении, лечение противовирусным препаратом оказало наибольшую пользу [32].

Следующее подтверждение предиктивной способности лабораторных показателей, аналогичных выявленным в наших исследованиях, опубликованы исследовательской группой Pal S и соавт., которые рассчитали, что СРБ, прокальцитонин, ферритин, D-димер, ИЛ-6, ЛДГ и нейтрофильно-лейкоцитарное

соотношение являются показателями усугубления состояния пациентов и должны быть включены в клинические рекомендации для прогнозирования течения COVID-19 [330].

Противоположные данные получены в исследовании Ntalouka MP и соавт., где при анализе таких данных как С-реактивного белок, отношения СРБ к лимфоцитам, соотношения лимфоцитов к нейтрофилам и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам ни один из биомаркеров не позволил предсказать госпитализацию в отделение интенсивной терапии [300].

Ни один медицинский работник, помогавший лечить пациентов, получающих НИБЛ, не был заражен SARSCoV-2 в течение периода исследования. Эти данные могут быть подтверждены другими исследованиями. В обсервационном исследовании Oranger et al. доля медицинских работников, зараженных SARSCoV-2 была сходной до и после внедрения СРАР-терапии при лечении пациентов с COVID-19 (6% против 10%) [94]. В недавнем исследовании Gaesckle et al. не наблюдали увеличения концентрации аэрозольных вирусных частиц при использовании НИБЛ или ВПО по сравнению с воздухом в помещении [40]. Следовательно, при использовании соответствующих средств индивидуальной защиты можно избежать заражения медработников даже при уходе за пациентами с НИБЛ.

Хотя основные клинические проявления COVID-19 связаны с поражением легких, вызванным SARS2-COV-2, внелегочные проявления COVID-19 встречаются часто и могут поражать многие органы, включая сердечно-сосудистую, неврологическую, желудочно-кишечную, почечную, печеночную и дерматологическую системы. Таким образом, заражение SARS-CoV-2 представляет собой многофакторный процесс и включает комбинированное воздействие на структуры организма, ферменты и иммунные реакции. Патологические проявления и вызванные ими повреждения органов проявляются по мере прогрессирования заболевания, вызывая обширное внелегочное поражение [235]. Течение COVID-19 оказывает полиорганное воздействие и длительность

болезни влияет на исход заболевания, что можно модифицировать с помощью прогностических факторов и обоснованной сменой терапевтических воздействий.

## ВЫВОДЫ

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

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

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

комбинации, ниже, чем в группе сравнения (22 против 61%, соответственно,  $p=0,001$ ).

4. Факторы риска летального исхода у пациентов при прогрессировании поражения легких, несмотря на применение ИИЛ-6 и глюкокортикостероидов, получивших дополнительную терапию циклоспорином А: возраст старше 58 лет, потребность в респираторной поддержке (СРАР) на 7 день после введения циклоспорина (11 день после ИИЛ-6), ИМТ выше  $30 \text{ кг/м}^2$ , сатурация по пульсоксиметру на воздухе накануне введения циклоспорина А ниже 86%, ЧДД на 7 день после введения циклоспорина более 22 в мин.

5. Терапия N-ацетилцистеином обеспечивает улучшение оксигенации (прирост  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  на воздухе на 82% на 10 день терапии), снижение оценки по шкалам NEWS2 и Borg, а также нормализует уровень СРБ в плазме крови и уменьшает продолжительность госпитализации у пациентов с COVID-19 (11 [10-12] дней против 13 [11-16] дней,  $p=0,014$ ).

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

7. Выявлены предикторы композитного неблагоприятного исхода (летальности, потребности в ИВЛ, перевод в ОРИТ) в общей когорте пациентов:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  исходно менее 160 мм рт. ст., на третий день терапии в группе контроля менее 140 мм рт.ст., на пятый день терапии ингаляционным сурфактантом-BL менее 180 мм рт.ст., на пятый день терапии в группе контроля менее 150 мм рт.ст., в общей когорте пациентов уровень D-димера более 2,3 мкг/мл и лимфоцитов менее 1,50 тыс/мкл на 5 день.

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

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

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

1. На первом этапе диагностики (при поступлении) всем пациентам необходимо оценить и мониторировать в динамике частоту дыхательных движений, температуру тела, уровень сатурации по пульсоксиметру на воздухе, баллы по шкале NEWS2, потребность в кислородотерапии, степень поражения легких по данным КТ, уровень лимфоцитов, D-димера. При потребности в НИВЛ дополнительно необходим динамический мониторинг вентиляционного коэффициента, минутной вентиляции, дыхательного объема.

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

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

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

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

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

кислородотерапии с потоком более 7 л/мин; а также уровень лимфоцитов менее 1,20 тыс/мкл.

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

8. Предикторами летального исхода у пациентов, получавших циклоспорин А в дополнение к ИИЛ-6 и глюкокортикостероидам могут быть: возраст старше 58 лет, потребность в респираторной поддержке (CPAP) на 7 день после введения циклоспорина (11 день после ИИЛ-6), ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup>, сатурация по пульсоксиметру на воздухе накануне введения циклоспорина А ниже 86%, ЧДД на 7 день после введения циклоспорина более 22 в мин.

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

10. Ингаляционный сурфактант у пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19 на фоне НИВЛ способствует улучшению оксигенации, снижению потребности в ИВЛ и переводу в ОРИТ, более короткой продолжительности НИВЛ и меньшему пребыванию в больнице, но не снижает летальность.

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

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

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

14. Предикторами неудачи НИВЛ могут быть данные до начала НИВЛ: уровень D-димера  $>1,20$  мкг/мл и  $SpO_2$  менее 80%; через 3 часа после начала НИВЛ: вентиляционный коэффициент более 1,27, минутная вентиляция более 12 л/мин, дыхательный объем  $> 535$  мл.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония
- ВАПЛ – вентилятор-ассоциированное повреждение легких
- ДАП – диффузное альвеолярное повреждение
- ДО – дыхательный объем
- ДОП – шкала диагностики и оценки тяжести пневмонии
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИЛ-1 – интерлейкин-1
- ИЛ-6- интерлейкин-6
- ИМТ – индекс массы тела
- КТ – компьютерная томография
- МНО – международное нормализованное соотношение
- НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких
- ОДН – острая дыхательная недостаточность
- ОПЛ – острое повреждение легких
- ОПН – острая почечная недостаточность
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность
- РП – респираторная поддержка
- см вод.ст. – сантиметр водного стола (1 см вод. ст. = 1 мбар)
- ТБД – трахеобронхиальное дерево
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких
- ЦВД – центральное венозное давление

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

APACHE II – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (II, III) – Шкала оценки тяжести состояния по физиологическим параметрам и статусу хронических заболеваний

ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome – острый респираторный дистресс-синдром

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

EtCO<sub>2</sub> – конечно-экспираторная концентрация углекислого газа

FiO<sub>2</sub> – инспираторная фракция кислорода

HU – единицы рентгенологической плотности (Хаунсфилда)

MV alv – минутный объем альвеолярной вентиляции

PaCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови

PCV – Pressure Controlled Ventilation – режим ИВЛ с управляемым давлением

PcvO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в крови верхней полой вены

PEEP – Positive End-Expiratory Pressure – положительное конечно-экспираторное давление

SpO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметра

SaO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови

Vt – дыхательный объем

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности: от клинических рекомендаций – к реальной клинической практике. Комментарий к Клиническим рекомендациям по применению неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 32-35.
2. Влияние раннего назначения тоцилизумаба на прогрессирование дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 / З.М. Мержоева, А.И. Ярощцкий, С.А. Савко [и др.] // Пульмонология. – 2023. – № 33 (4). – С. 472–480.
3. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19 / Л.В. Шогенова, С.Д. Варфоломеев, В.И. Быков [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 533–543.
4. Диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации профилактика. Версия 17 (14.12.2022) / Минздрав РФ. – Москва, 2022. – 260 с.
5. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии / А.Е. Баутин, С.Н. Авдеев, А.А. Сейлиев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 6–12.
6. Исходы у больных с тяжелым течением covid-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.В. Моисеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – № 29(3). – С. 25–36.
7. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой sars-cov-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.Н. Авдеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – № 29(2). – С. 21–29.
8. Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19 / Т.С. Круглова, Д.С. Фомина, Н.Г. Потешкина [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 11. – С. 1316–1324.

9. Неинвазивная вентиляция легких при ОРДС у кардиохирургических больных / А.Е. Баутин, Г.Г. Хубулава, А.Б. Наумов, В.В. Осовских // *Общая реаниматология*. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 65.
10. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у пациентов с коронавирусной инфекцией на дореанимационном этапе / З.М. Мержоева, А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева [и др.] // *Медицинский совет*. – 2025. – № 19 (9). – С. 92–99.
11. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 / М.В. Бычинин, И.О. Антонов, Т.В. Клыпа [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 4–10.
12. Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии / В.В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев, З.М. Мержоева [и др.] // *Пульмонология*. – 2021. – № 31(1). – С. 21–29.
13. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19 / В.Н. Антонов, Г.Л. Игнатова, О.В. Прибыткова [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2020. – Т. 92, № 12. – С. 148–154.
14. Оценка влияния кислородно-гелиевой смеси на выраженность кашля у пациентов с коронавирусной инфекцией / К.А. Цыганков, Р.Е. Лахин, А.В. Щеголев [и др.] // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 18–24.
15. Оценка эффективности и безопасности применения ингибитора интерлейкина-17 у госпитализированных пациентов с COVID-19 / З.М. Мержоева, А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2025. – № 27(3). – С. 149–152.
16. Полостные образования легких при COVID-19-ассоциированной пневмонии / З.М. Берикханов, С.Н. Авдеев, Г.В. Неклюдова, З.М. Мержоева [и др.] // *Хирургия. Журнал им.Н.И. Пирогова*. – 2024. – № 6. – С. 28–35.
17. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе / С.Н. Авдеев, Н.А. Царева, З.М. Мержоева [и др.] // *Пульмонология*. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 151–163.

18. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе / С.Н. Авдеев, Н.А. Царева, З.М. Мержоева [и др.] // Пульмонология. – 2020. – № 30(2). – С. 151–163.
19. Применение кислородно-гелиевой газовой смеси «ГелиОкс» для лечения дыхательной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (рандомизированное одноцентровое контролируемое исследование) / Р.Е. Лахин, А.Д. Жданов, А.В. Щеголев [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 430–437.
20. Применение циклоспорина А у пациентов с COVID-19 при неэффективности первичной иммуносупрессии: ретроспективное когортное псевдорандомизированное исследование / З.М. Мержоева, А.И. Ярошецкий, С.А. Савко, [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2023. – № 4. – С. 125–138.
21. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп / Д.С. Фомина, Н.Г. Потешкина, И.П. Белоглазова [и др.] // Пульмонология – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 164–172.
22. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19 / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.В. Моисеев [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – № 92 (11). – С. 17–23.
23. N-ацетилцистеин в комплексном лечении COVID-ассоциированной пневмонии / С.Н. Авдеев, В.В. Гайнитдинова, З.М. Мержоева [и др.] // РМЖ. 2021. – № 3. – С. 13–18.
24. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study / X. Wu, X. Liu, Y. Zhou [et al.] // Lancet Respir Med. – 2021. – Vol. 9(7). – P. 747–754.
25. A “window of therapeutic opportunity” for anti-cytokine therapy in patients with coronavirus disease 2019 / L. De Stefano, F. Bobbio-Pallavicini, A. Manzo [et al.] // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 572635.

26. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of covid-19 / O. Mitja, M.F. Pullen, A.S. Bangdiwala [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384. – P. 417–427.
27. A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19 / J.C. Melms, J. Biermann, H. Huang [et al.] // *Nature.* – 2021. – Vol. 595. – P. 114–119.
28. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 727–733.
29. A phase I trial of cyclosporine for hospitalized patients with COVID-19 / E.A. Blumberg, J.H. Noll, P. Tebas [et al.] // *JCI Insight.* – 2022. – Vol. 7(11). – P. e155682.
30. A phase I/II clinical trial to evaluate the efficacy of baricitinib to prevent respiratory insufficiency progression in onco-hematological patients affected with COVID19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial / G. Moreno-Gonzalez, A. Mussetti, A. Albasanz-Puig [et al.] // *Trials.* – 2021. – Vol. 22. – P. 116.
31. A pilot study on intravenous N-Acetylcysteine treatment in patients with mild-to-moderate COVID19-associated acute respiratory distress syndrome / A. Taher, M. Lashgari, L. Sedighi [et al.] // *Pharmacol Rep.* – 2021. – Vol. 73. – P. 1650–1659.
32. A risk profile using simple hematologic parameters to assess benefits from baricitinib in patients hospitalized with COVID-19: A post hoc analysis of the Adaptive COVID-19 Treatment Trial-2 / C.I. Paules, J. Wang, K.M. Tomashek [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2024. – Vol. 177(3). – P. 343–352.
33. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-a possible reference for coronavirus disease-19 treatment option / T.T. Yao, J.D. Qian, W.Y. Zhu [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – P. 556–563.
34. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection / A. Kaushik, S. Gupta, M. Sood [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2020. – Vol. 39(11). – P. 340–346.
35. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19 / B. Cao, Y. Wang, D. Wen [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 1787–1799.

36. AB2CO risk score for in-hospital mortality of COVID-19 patients admitted to intensive care units / V.M.R. Gomes, M.C. Pires, P. Delfino Pereira [et al.] // *Respir Med.* – 2024. – Vol. 227. – P. 107635.
37. Add-on inhaled budesonide in the treatment of hospitalised patients with COVID-19: a randomised clinical trial / A. Agusti, G. De Stefano, A. Levi [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 59(3). – P. 210303.
38. Advanced Respiratory Support Days as a Novel Marker of Mortality in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation / J.C. Grotberg, B.D. Kraft, M. Sullivan [et al.] // *ASAIO J.* – 2024. – Vol. 70(5). – P. 427–435.
39. Aerosol emission from the respiratory tract: an analysis of aerosol generation from oxygen delivery systems / F.W. Hamilton, F.K.A. Gregson, D.T. Arnold [et al.] // *Thorax.* – 2022. – Vol. 77. – P. 276–282.
40. Aerosol Generation from the Respiratory Tract with Various Modes of Oxygen Delivery / N.T. Gaeckle, J. Lee, Y. Park [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 202(8). – P. 1115–1124.
41. An oral SARS-CoV-2 m(pro) inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19 / D.R. Owen, C.M.N. Allerton, A.S. Anderson [et al.] // *Science.* – 2021. – Vol. 374. – P. 1586–1593.
42. An organoid-derived bronchioalveolar model for SARS-CoV-2 infection of human alveolar type II-like cells / M.M. Lamers, J. van der Vaart, K. Knoop [et al.] // *EMBO J.* – 2021. – Vol. 40. – P. e105912.
43. Anakinra for severe forms of COVID-19 / G.H.T. Huet, H. Beaussier, O. Voisin [et al.] // *Lancet Rheumatol.* – 2020. – Vol. 2(7). – P. 586–587.
44. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study / A. Balkhair, M. Al-Zakwani, I. Al Busaidi [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 103. – P. 288–296.

45. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study / E.J. Kooistra, N.J.B. Waalders, I. Grondman [et al.] // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 1–12.
46. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target / H. Zhang, J.M. Penninger, Y. Li [et al.] // *Intens Care Med.* – 2020. – Vol. 46. – P. 586–590.
47. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus / W. Li, M.J. Moore, N. Vasilieva [et al.] // *Nature.* – 2003. – Vol. 426(6965). – P. 450–454.
48. Anti-IL-17 monoclonal antibodies in hospitalized patients with severe COVID-19: A pilot study / S.N. Avdeev, N.V. Trushenko, N.A. Tsareva [et al.] // *Cytokine.* – 2021. – Vol. 146 – P. 155627.
49. Application of methylene blue -vitamin C -N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial / D.H. Alamdari, A.B. Moghaddam, S. Amini [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2020. – Vol. 885. – P. 173494.
50. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients / P. Schousboe, L. Wiese, C. Heiring [et al.] // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 552.
51. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis / J.A.C. Sterne, S. Murthy, J.V. Diaz // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324. – P. 1330.
52. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis / J.A.C. Sterne, S. Murthy, J.V. Diaz [et al.] // *Jama.* – 2020. – Vol. 324(13). – P. 1330–1341.
53. Association Between Early Invasive Mechanical Ventilation and Day-60 Mortality in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Related to Coronavirus Disease-2019 Pneumonia / C. Dupuis, L. Bouadma, E. de Montmollin [et al.] // *Crit Care Explor.* – 2021. – Vol. 3(1). – P. e0329.
54. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19 / J. Xie, N. Covassin, Z. Fan [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2020. – Vol. 95(6). – P. 1138–1147.

55. Association of body mass index with long-term outcomes in older adults hospitalized for COVID-19: an observational study / A. Putot, C. Guyot, P. Manckoundia, V. Van Wymelbeke-Delannoy [et al.] // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14(1). – P. 7512.
56. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis / B.L. Ferreyro, F. Angriman, L. Munshi [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324(1). – P. 57–67.
57. Astuti, I. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response / I. Astuti // *Diabetes Metab Syndr.* – 2020. – Vol. 14. – P. 407–412.
58. Bacterial Superinfection Pneumonia in Patients Mechanically Ventilated for COVID-19 Pneumonia / C.O. Pickens, C.A. Gao, M.J. Cuttica [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 204(8). – P. 921–932.
59. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate covid-19 / M. Dougan, A. Nirula, M. Azizad [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385(15). – P. 1382–1392.
60. Bansal, H. COVID-19: a global health emergency (an outbreak) / H. Bansal, R. Mittal // *IJRAR.* – 2020. – Vol. 7. – P. 436–460.
61. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19 / A.C. Kalil, T.F. Patterson, A.K. Mehta [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384(9) . – P. 795–807.
62. Baricitinib reduces 30-day mortality in older adults with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia / P. Abizanda, J.M. Calbo Mayo, M. Mas Romero [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2021. – Vol. 69. – P. 2752–2758.
63. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19 / V. Bronte, S. Ugel, E. Tinazzi [et al.] // *J Clin Invest.* – 2020. – Vol. 130. – P. 6409–6416.
64. Baricitinib treatment resolves lower-airway macrophage inflammation and neutrophil recruitment in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques / T.N. Hoang, M. Pino, A.K. Boddapati [et al.] // *Cell.* – 2021. – Vol. 184. – P. 460–475.

65. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis / M. Rubio-Rivas, C.G. Forero, J.M. Mora-Luján [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 41(11). – P. 884–906.
66. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome / S.N. Avdeev, N.V. Trushenko, S.Yu. Chikina [et al.] // *Respir Med*. – 2021. – Vol. 185 – P. 106489.
67. Berlin, D.A. Severe Covid-19 / D.A. Berlin, R.M. Gulick, F.J. Martinez // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383(25). – P. 2451–2460.
68. Biological Markers to Predict Outcome in Mechanically Ventilated Patients with Severe COVID-19 Living at High Altitude / J.L. Vélez-Páez, P. Pelosi, D. Battaglini, I. Best // *J Clin Med*. – 2023. – Vol. 12(2). – P. 644.
69. Can we predict the severe course of COVID-19 – a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? / S. Katzenschlager, A.J. Zimmer, C. Gottschalk [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16(7). – P. 0255.
70. Canakinumab in patients with COVID-19 and type 2 diabetes – A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / M. Hepprich, J.M. Mudry, C. Gregoriano [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2022. – Vol. 53. – P. 101649.
71. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis / A. Hessami, A. Shamshirian, K. Heydari [et al.] // *Am J Emerg Med*. – 2021. – Vol. 46. – P. 382–391.
72. Carter, C. COVID-19 disease: Non-Invasive Ventilation and high frequency nasal oxygenation / C. Carter, H. Aedy, J. Notter // *Clinics in Integrated Care*. – 2020. – Vol. 1. – P. 10006.
73. Case of novel coronavirus disease 19 in a chronic hemodialysis patient presenting with gastroenteritis and developing severe pulmonary disease / A.J. Ferrey, G. Choi, R.M. Hanna [et al.] // *Am J Nephrol*. – 2020. – Vol. 28. – P. 11–16.
74. Chong, W.H. Clinical Characteristics Between Survivors and Nonsurvivors of COVID-19 Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Support: A Systematic Review and Meta-Analysis / W.H. Chong, B.K. Saha, B.I. Medarov // *J Intensive Care Med*. – 2022. – Vol. 37(3). – P. 304–318.

75. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19 / S. Li, L. Jiang, X. Li [et al.] // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 5(12). – P. e1380.
76. Clinical characteristics and immune injury mechanisms in 71 patients with COVID-19 / Y. Wu, X. Huang, J. Sun [et al.] // *mSphere*. – 2020. – Vol. 5(4). – P. e00362.
77. Clinical characteristics and outcomes among hospitalized adults with severe COVID-19 admitted to a tertiary medical center and receiving antiviral, antimalarials, glucocorticoids, or immunomodulation with tocilizumab or cyclosporine: A retrospective observational study (COQUIMA cohort) / P. Guisado-Vasco, S. Valderas-Ortega, M.M. Carralón-González [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol. 28. – P. 100591.
78. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323(11). – P. 1061–1069.
79. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382. – P. 1708–1720.
80. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.] // *Lancet Respir. Med*. – 2020. – Vol. 8. – P. 475–481.
81. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 1054–1062.
82. Clinical efficacy and safety of interleukin-6 receptor antagonists (tocilizumab and sarilumab) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S.Y. Yu, D.H. Koh, M. Choi [et al.] // *Emerg Microbes Infect*. – 2022. – Vol. 11. – P. 1154–1165.
83. Clinical efficacy and safety of janus kinase inhibitors for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C.Y. Chen, W.C. Chen, C.K. Hsu [et al.] // *IntImmunopharmacol*. – 2021. – Vol. 99. – P. 108027.
84. Clinical Features of Coronavirus Disease 2019 Patients with mechanical ventilation: A nationwide study in China / T. Wang, C. Tang, R. Chen [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2020. – Vol. 48. – P. e809–e812.

85. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506.
86. Clinical impact of transient lymphopenia / A. Servello, F. Circosta, L. Marino [et al.] // *Clin Exp Med*. – 2024. – Vol. 24(1). – P. 77.
87. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance // World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-332299>. – Текст : электронный.
88. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2020. – Vol. 46. – P. 846–848.
89. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019 / Z. Zhu, T. Cai, L. Fan [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2020. – Vol. 95. – P. 332–339.
90. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis / J. Zhu, Z. Zhong, P. Ji [et al.] // *Fam Med Community Health*. – 2020. – Vol. 8. – P. e00406.
91. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / L. Lansbury, B. Lim, V. Baskaran, W.S. Lim // *J Infect*. – 2020. – Vol. 81(2). – P. 266–275.
92. Combined treatment of molnupiravir and favipiravir against SARS-CoV-2 infection: One + zero equals two? / P. Eloy, R. Le Grand, D. Malvy [et al.] // *EBioMedicine*. – 2021. – Vol. 74. – P. 103663.
93. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Diffcult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists / T.M. Cook, K. El-Boghdadly, B. McGuire [et al.] // *Anaesthesia*. – 2020. – Vol. 75. – P. 785–799.
94. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study / M. Oranger, J. Gonzalez-Bermejo, P. Dacosta-Noble [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 2020. – Vol. 56. – P. 2001692.

95. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial / RECOVERY Collaborative Group // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397(10289). – P. 2049–2059.
96. Coronavirus – guidance for anaesthesia and perioperative care providers // World Federation of Societies of Anaesthesiologists. – 2020. – URL: <https://wfsahq.org/news/coronavirus-guidance-for-anaesthesia-and-perioperative-care-providers>. – Текст : электронный.
97. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22-May 30, 2020 / E.K. Stokes, L.D. Zambrano, K.N. Anderson [ et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2020. – Vol. 19. – P. 759–765.
98. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al] // *J Med Virol*. – 2020. – Vol. 92. – P. 424–432.
99. Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among patients with COVID-19 in Chongqing / J. Duan, X. Wang, J. Chi [et al.] // *J Med Virol*. – 2020. – Vol. 92(11). – P. 2616–2622.
100. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome / Y.M. Arabi, Y. Mandourah, F. Al-Hameed [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2018. – Vol. 197. – P. 757–767.
101. Could IL-17 represent a new therapeutic target for the treatment and/or management of COVID-19-related respiratory syndrome? / G.M. Casillo, A.A. Mansour, F. Raucci [et al.] // *Pharmacol. Res*. – 2020. – Vol. 156. – P. 104791.
102. Cour, M. Cyclosporine A: a valid candidate to treat COVID-19 patients with acute respiratory failure? / M. Cour, M. Ovize, L. Argaud // *Crit Care*. – 2020. – Vol. 24(1). – P. 276.
103. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD / C. Mihai, R. Dobrota, M. Schröder [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2020. – Vol. 79. – P. 668–669.
104. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region – Case Series / P.K. Bhatraju, B.J. Ghassemieh, M. Nichols [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382(21) . – P. 2012–2022.

105. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management / R. Ochani, A. Asad, F. Yasmin [et al.] // *Infez Med.* – 2021. – Vol. 29. – P. 20–36.
106. COVID-19 Spanish ICU Network. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure / R. Mellado-Artigas, B.L. Ferreyro, F. Angriman [et al.] // *Crit Care.* – 2021. – Vol. 25(1). – P. 58.
107. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines // National Institutes of Health. – 2023. – URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. – Текст : электронный.
108. COVID-19: A Review of Potential Treatments (Corticosteroids, Remdesivir, Tocilizumab, Bamlanivimab/Etesevimab, and Casirivimab/Imdevimab) and Pharmacological Considerations / S. Nhean, M.E. Varela, Y.N. Nguyen [et al.] // *J Pharm Pract.* – 2023. – Vol. 36(2). – P. 407–417.
109. COVID-19-Related ARDS: Key Mechanistic Features and Treatments / J. Selickman, C.S. Vrettou, S.D. Mentzelopoulos [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11(16). – P. 4896.
110. Current evidence on the use of anakinra in COVID-19 / E. Khani, M. Shahrabi, H. Rezaei [et al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2022. – Vol. 111. – P. 109075.
111. Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses / A.H. de Wilde, J.C. Zevenhoven-Dobbe, Y. van der Meer [et al.] // *J Gen Virol.* – 2011. – Vol. 92. – P. 2542–2548.
112. Cyclosporin A: A Repurposable Drug in the Treatment of COVID-19? / C.A. Devaux, C. Melenotte, M.D. Piercecchi-Marti [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol. 8. – P. 663708.
113. Cyclosporine A Inhibits Viral Infection and Release as Well as Cytokine Production in Lung Cells by Three SARS-CoV-2 Variants / C. Fenizia, S. Galbiati, C. Vanetti [et al.] // *MicrobiolSpectr.* – 2022. – Vol. 10(1). – P. e0150421.
114. Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19 improves clinical outcomes in patients with moderate to severe disease: A pilot study / J.L. Gálvez-Romero,

O. Palmeros-Rojas, F.A. Real-Ramírez [et al.] // *J Intern Med.* – 2021. – Vol. 289(6). – P. 906–920.

115. Deb, P. An update to monoclonal antibody as therapeutic option against COVID-19 / P. Deb, M.M. Molla, K.M Saif-Ur-Rahman // *Biosaf. Heal.* – 2021. – Vol. 3. – P. 87–91.

116. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: systematic review and meta-analysis / R. Mulchandani, T. Lyngdoh, A.K. Kakkar [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2021. – Vol. 51. – P. e13429.

117. Deeks, E.D. Casirivimab/Imdevimab: First Approval / E.D. Deeks // *Drugs.* – 2021. – Vol. 81(17) . – P. 2047–2055.

118. DELiverly oFiNO (DELFiNO) Network Collaborators. High-Dose Inhaled Nitric Oxide for the Treatment of Spontaneously Breathing Pregnant Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia / C. Valsecchi, D. Winterton, B. Safaee Fakhr [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 140(2). – P. 195–203.

119. Derde, L.P.G. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab, and anakinra for critically ill patients with COVID-19 the REMAP-CAP COVID-19 immune modulation therapy domain randomized clinical trial / L.P.G. Derde // *Medrxiv.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 1–21.

120. Development and validation of SCOPE score: a clinical score to predict COVID-19 pneumonia progression to severe respiratory failure / E.J. Giamarellos-Bourboulis, G. Poulakou, A. de Nooijer [et al.] // *Cell Reports Med.* – 2022. – Vol. 3(3). – P. 100560.

121. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial / A. Granholm, M.W. Munch, S.N. Myatra [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2022. – Vol. 48. – P. 45–55.

122. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report / P. Horby, W.S. Lim; RECOVERY Collaborative Group [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 10(8). – P. 1607.

123. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / P. Horby, W.S. Lim, J.R. Emberson [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384(8) . – P. 693–704.

124. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia / M.A. Pinzón, S. Ortiz, H. Holguín [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16(5). – P. e025.
125. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / W. Guo, M. Li, Y. Dong [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2020. – Vol. 36(7). – P. e3319.
126. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 / Y. Gao, T. Li, M. Han [et al.] // *J Med Virol*. – 2020. – Vol. 92. – P. 791–796.
127. Difference in mortality risk predicted by leukocyte and lymphocyte levels in COVID-19 patients infected with the Wild-type, Delta, and Omicron strains / H. Zhang, Y. Zhao, W. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2024. – Vol. 103(10). – P. e37516.
128. Dinarello, C.A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases / C.A. Dinarello // *Nat Rev Rheumatol*. – 2019. – Vol. 15. – P. 612–632.
129. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling / S. Shaw, T. Bourne, C. Meier [et al.] // *MAbs*. – 2014. – Vol. 6(3). – P. 774–782.
130. Does timing matter on tocilizumab administration? Clinical, analytical and radiological outcomes in COVID-19 / R. Moreno Diaz, M.A. Amor García, F.J. Teigell Muñoz [et al.] // *Eur J Hosp Pharm*. – 2022. – Vol. 29(6). – P. 340–345.
131. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus disease 2019 (COVID-19) / J.C.G. de Alencar, C.L. Moreira, A.D. Müller [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2021. – Vol. 72(11). – P. 736–741.
132. Drug repurposing approach to fight COVID-19 / T.U. Singh, S. Parida, M.C. Lingaraju [et al.] // *Pharmacol. Rep*. – 2021. – Vol. 72. – P. 1479–1508.
133. Early administration of interleukin-6 inhibitors for patients with severe COVID-19 disease is associated with decreased intubation, reduced mortality, and increased discharge / P. Sinha, A. Mostaghim, C.G. Bielick [et al.] // *Int. J. Infect. Dis*. – 2020. – Vol. 99. – P. 28–33.

134. Early consensus management for non-ICU acute respiratory failure SARS-CoV-2 emergency in Italy: from ward to trenches / M. Vitacca, S. Nava, P. Santus, S. Harari // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55(5). – P. 2000632.
135. Early intubation and clinical outcomes in patients with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis / H.J. Lee, J. Kim, M. Choi [et al.] // *Eur J Med Res.* – 2022. – Vol. 27(1). – P. 226.
136. Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy / M. Cecconi, D. Piovani, E. Brunetta [et al.] // *J Clin Med Res.* – 2020. – Vol. 9(5). – P. 1548.
137. Early remdesivir to prevent progression to severe covid-19 in outpatients / R.L. Gottlieb, C.E. Vaca, R. Paredes [et al.] // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 386. – P. 305–315.
138. Early Th2 inflammation in the upper respiratory mucosa as a predictor of severe COVID19 and modulation by early treatment with inhaled corticosteroids: a mechanistic analysis / J.R. Baker, M. Mahdi, D.V. Nicolau [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2022. – Vol. 10. – P. 545–556.
139. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab / A. Gupta, Y. Gonzalez-Rojas, E. Juarez [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385. – P. 1941–1950.
140. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial / E. Kyriazopoulou, G. Poulakou, H. Milionis [et al.] // *Nat. Med.* – 2021. – Vol. 27. – P. 1752–1760.
141. Early versus late intubation in COVID-19 patients failing helmet CPAP: A quantitative computed tomography study / L. Ball, C. Robba, J. Herrmann [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2022. – Vol. 301. – P. 103889.
142. Early, low-dose, short-term methylprednisolone decreased the mortality in critical COVID-19 patients: A multicenter retrospective cohort study / J. Ji, M. Wu, L. Zhong [et al.] // *J Infect.* – 2021. – Vol. 82(4) . – P. 84–123.

143. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial / M.W. Munch, S.N. Myatra; COVID STEROID 2 Trial Group [et al.] // JAMA. – 2021. – Vol. 326. – P.1807–1817.
144. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial / M.W. Munch, S.N. Myatra, B.K.T. Vijayaraghavan [et al.] // Jama. – 2021. – Vol. 326(18). – P. 1–11.
145. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial / CORIMUNO-19 Collaborative group // Lancet Respir Med. – 2021. – Vol. 9. – P. 295–304.
146. Effect of canakinumab vs placebo on survival without invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with severe COVID-19: a randomized clinical trial / R. Caricchio, A. Abbate, I. Gordeev [et al.] // JAMA. – 2021. – Vol. 326. – P. 230–239.
147. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial / B.M. Tomazini, I.S. Maia, A.B. Cavalcanti [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324. – P. 1307–1316.
148. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial / D.L. Grieco, L.S. Menga, M. Cesarano [et al.] // JAMA. – 2021. – Vol. 325(17). – P. 1731-1743.
149. Effect of high versus low dose of dexamethasone on clinical worsening in patients hospitalised with moderate or severe COVID-19 pneumonia: an open-label, randomised clinical trial / M. Taboada, N. Rodríguez, P.M. Varela [et al.] // Eur Respir J. – 2022. - Vol. 60(2). – P. 21025.
150. Effect of high-flow nasal cannula oxygen vs standard oxygen therapy on mortality in patients with respiratory failure due to COVID-19: the SOHO-COVID randomized

- clinical trial / J.P. Frat, J.P. Quenot, J. Badie [et al.] // *JAMA*. – 2022. – Vol. 328(12). – P. 1212–1222.
151. Effect of high-flow nasal therapy on dyspnea, comfort, and respiratory rate / A. Cortegiani, C. Crimi, A. Noto [et al.] // *Crit Care*. – 2019. – Vol. 23(1). – P. 201.
152. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19 / P. Horby, M. Mafham; Group RC [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383. – P. 2030–2040.
153. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial / G.D. Perkins, C. Ji, B.A. Connolly [et al.] // *JAMA*. – 2022. – Vol. 327(6). – P. 546-558.
154. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: A randomized clinical trial / C.D. Spinner, R.L. Gottlieb, G.J. Criner [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324. – P. 1048–1057.
155. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial / C. Salvarani, G. Dolci, M. Massari [et al.] // *JAMA Intern Med*. – 2021. – Vol. 181(1). – P. 24–31.
156. Effect of tocilizumab, sarilumab, and baricitinib on mortality among patients hospitalized for COVID-19 treated with corticosteroids: a systematic review and meta-analysis / A.M. Albuquerque, I. Eckert, L. Tramuja [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2023. – Vol. 29. – P. 13–21.
157. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / X. Xu, M. Han, T. Li [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2020. – Vol. 117. – P. 10970–10975.
158. Effectiveness and predictors of success of noninvasive ventilation during H1N1 pandemics: a multicenter study / A. Nicolini, E. Tonveronachi, P. Navalesi [et al.] // *Minerva Anesthesiol*. – 2012. – Vol. 78(12). – P. 1333–1340.
159. Efficacy and Outcome of Remdesivir and Tocilizumab Combination Against Dexamethasone for the Treatment of Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial / A.T.M. Mohiuddin Chowdhury, A. Kamal, K.U. Abbas [et al.] // *Front Pharmacol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 690726.

160. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial / E.W. Ely, A.V. Ramanan, C.E. Kartman [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2022. – Vol. 10. – P. 327–336.
161. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study / L. Ding, L. Wang, M. Wanhong [et al.] // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 28.
162. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial / Z.F. Udwadia, P. Singh, H. Barkate [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 103. – P. 62–71.
163. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study / T.V. Korotaeva, V.I. Mazurov, A.M. Lila [et al.] // *Rheumatology Science and Practice.* – 2020. – Vol. 58(5). – P. 480–488.
164. Efficacy and Safety of Netakimab, A Novel Anti-IL-17 Monoclonal Antibody, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Results of A 54-Week Randomized Double-Blind Placebo-Controlled PLANETA Clinical Trial / L. Puig, A.L. Bakulev, M.M. Kokhan [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2021. – Vol. 11. – P. 1319–1332.
165. Efficacy and safety of prone position in COVID-19 patients with respiratory failure: a systematic review and meta-analysis / H.J. Lee, J. Kim, M. Choi [et al.] // *Eur J Med Res.* – 2022. – Vol. 27(1). – P. 310.
166. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update / I.M. Tleyjeh, Z. Kashour, M. Riaz [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2021. – Vol. 27. – P. 1076–1082.
167. Efficacy of canakinumab in mild or severe COVID-19 pneumonia / K. Falasca, M. Di Penta, C. Ucciferri [et al.] // *Immunity, Inflammation and Disease.* – 2021. – Vol. 9. – P. 399–405.

168. Efficacy of early prone or lateral positioning in patients with severe COVID-19: a single-center prospective cohort / Z. Ni, K. Wang, T. Wang [et al.] // *Precis Clin Med.* – 2020. – Vol. 3(4). – P. 260–271.
169. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 / J.H. Stone, M.J. Frigault, N.J. Serling-Boyd [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383(24). – P. 2333–2344.
170. Elaboración de modelos predictivos de la gravedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19 que acuden al servicio de urgencias, incluida la radiografía torácica [Development of severity and mortality prediction models for covid-19 patients at emergency department including the chest x-ray] / P. Calvillo-Batlles, L. Cerdá-Alberich, C. Fonfría-Esparcia [et al.] // *Radiologia.* – 2022. – Vol. 64(3) . – P. 214–227.
171. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395(10234). – P. 1417–1418.
172. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes / J. Li, D.Q. Huang, B. Zou [et al.] // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93. – P. 1449–1458.
173. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020 / K., Mizumoto K. Kagaya, A. Zarebski, G. Chowell // *Euro Surveill.* – 2020. – Vol. 25. – P. 200180.
174. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update / J.S. Smolen, R.B.M. Landewe, J.W.J. Bijlsma [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2020. – Vol. 79. – P. 685–699.
175. Evaluation of the Efficiency of Oxygen-Helium Therapy for Patients with Covid-19-Associated Pneumonia / V.M. Manuilov, A.V. Suvorov, S.V. Kurkin [et al.] // *Hum Physiol.* – 2022. – Vol. 48(7). – P. 863–870.
176. Evaluation the efficacy and safety of N-acetylcysteine inhalation spray in controlling the symptoms of patients with COVID-19: An open-label randomized controlled clinical trial / Y. Panahi, M. Ghanei, M. Rahimi [et al.] // *J Med Virol.* – 2023. – Vol. 95(1). – P. e28393.

177. Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months / P. Kurtz, L.S.L. Bastos, L.F. Dantas [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 47(5). – P. 538–548.
178. Evolving outcomes of extracorporeal membrane oxygenation during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis / R.R. Ling, K. Ramanathan, J.J.L. Sim [et al.] // *Crit Care.* – 2022. – Vol. 26(1). – P. 147.
179. Exogenous pulmonary surfactant: a review focused on adjunctive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 including SP-A and SP-D as added clinical marker / A. Ghatai, P. Dam, D. Tasdemir [et al.] // *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* – 2021. – Vol. 51. – P. 101413.
180. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers / K. Shekar, J. Badulak, G. Peek [et al.] // *ASAIO J.* – 2020. – Vol. 66(7). – P. 707–721.
181. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 during first and second waves / L.M. Broman, S. Eksborg, V. Lo Coco [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9(8). – P. 80–81.
182. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: A systematic review and meta-analysis / K. Ramanathan, K. Shekar, R.R. Ling [et al.] // *Crit. Care.* – 2021. – Vol. 25. – P. 211.
183. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry / R.P. Barbaro, G. MacLaren, P.S. Boonstra [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 398. – P. 1230–1238.
184. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome / A. Combes, D. Hajage, G. Capellier [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378(21). – P. 1965–1975.
185. Extracorporeal membrane oxygenation retrieval in coronavirus disease 2019: a case-series of 19 patients supported at a high-volume extracorporeal membrane oxygenation center / J. Riera, E. Argudo, M. Martínez-Martínez [et al.] // *Crit Care Explor.* – 2020. – Vol. 2(10). – P. e0228.

186. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry / A. Strangfeld, M Schäfer., M.A. Gianfrancesco [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2021. – Vol. 80(7). – P. 930–942.
187. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study / C.M. Petrilli, S.A. Jones, J. Yang [et al.] // *BMJ.* – 2020. – Vol. 369. – P. m1966.
188. Fahey, E. IL-1 Family Cytokine Regulation of Vascular Permeability and Angiogenesis / E. Fahey, S.L. Doyle // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1426.
189. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia / C. Franco, N. Facciolongo, R. Tonelli [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 56(5). – P. 2002130.
190. Fever as a predictor of COVID-19 outcomes in hospitalized patients / L. Pereto Silva, R.B. Stocco, M.R. Curcio Pereira [et al.] // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16(2). – P. e54738.
191. Forensic autopsy-confirmed COVID-19-induced out-of-hospital cardiac arrest / L. Fanton, I. Nahmani, M. Epain [et al.] // *Ann Transl Med.* – 2021. – Vol. 9. – P. 1715.
192. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection / J. Frija-Masson, M.P. Debray, M. Gilbert [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 56(2). – P. 2001754.
193. Gámez-González, L.B. Cyclosporin for treatment of refractory multisystemic inflammatory syndrome in a child / L.B. Gámez-González, H. Hamada, M.A. Yamazaki-Nakashimada // *Cardiol Young.* – 2023. – Vol. 33. – P. 800–802.
194. George, P.M. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy / P.M. George, A.U. Wells, R.G. Jenkins // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8(8). – P. 807–815.
195. Haidar, G. Improving the Outcomes of Immunocompromised Patients With Coronavirus Disease 2019 / G. Haidar, J.W. Mellors // *Clin Infect Dis.* – 2021. – Vol. 73(6). – P. e1397-e1401.

196. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study / S. Aliberti, D. Radovanovic, F. Billi [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 56(4). – P. 2001935.
197. Helviz, Y. A Systematic Review of the High-flow Nasal Cannula for Adult Patients / Y. Helviz, S. Einav // *Crit Care.* – 2018. – Vol. 22(1). – P. 71.
198. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / B.M. Henry, M.H.S. de Oliveira, S. Benoit [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2020. – Vol. 58(7). – P. 1021–1028.
199. Hernández-Garduño, E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study / E. Hernández-Garduño // *Obes Res Clin Pract.* – 2020. – Vol. 14(4). – P. 375–379.
200. HiFLo-Covid Investigators. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial / G.A. Ospina-Tascón, L.E. Calderón-Tapia, A.F. García [et al.] // *JAMA.* – 2021. – Vol. 326(21). – P. 2161–2171.
201. High Concentrations of Nitric Oxide Inhalation Therapy in Pregnant Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / B. Safae Fakhr, S.B. Wiegand, R. Pinciroli // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 136(6). – P. 1109–1113.
202. High Dose Inhalation with Gaseous Nitric Oxide in COVID-19 Treatment. Biophysics (Oxf) / E.V. Pechyonkin, A.V. Kovrizhkin, A.V. Pekshev [et al.] // *Biophysics (Oxf).* – 2022. – Vol. 67(6). – P. 1023–1032.
203. High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients / E. Iglesias-Julian, M. Lopez-Veloso, N. de-la-Torre-Ferrera [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2020. – Vol. 115. – P. 102537.
204. High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure: the COVIDICUS randomized clinical trial / L. Bouadma, A. Mekontso-Dessap, C. Burdet [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2022. – Vol. 182(9). – P. 906–916.

205. High-Dose Inhaled Nitric Oxide in Acute Hypoxemic Respiratory Failure due to COVID-19: A Multicenter Phase 2 Trial / R. Di Fenza, N.S. Shetty, S. Gianni [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2023. – Vol. 208. – P. 1293–1304.
206. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial / C. Crimi, A. Noto, F. Madotto [et al.] // *Thorax.* – 2023. – Vol. 78(4). – P. 354–361.
207. High-titre methylene blue-treated convalescent plasma as an early treatment for outpatients with COVID-19: a randomised, placebo-controlled trial / A. Alemany, P. Millat-Martinez, M. Corbacho-Monne [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2022. – Vol. 10(3). – P. 278–288.
208. High-versus low-dose dexamethasone for the treatment of COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: a multicenter and randomized open-label clinical trial / L.P. Maskin, I. Bonelli, G.L. Olarte [et al.] // *Intensive Care Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 37(4). – P. 491–499.
209. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19 / E.G. Price-Haywood, J. Burton, D. Fort [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382(26) . – P. 2534–2543.
210. How can we predict the failure of awake proning in acute hypoxemic respiratory failure associated with COVID-19? / S.N. Avdeev, A.I. Yaroshetskiy, G.S. Nuralieva [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2021. – Vol. 56. – P. 298–299.
211. Hu, G. Editorial: alveolar Macrophages in Lung Inflammation and Resolution / G. Hu, J.W. Christman // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2275.
212. ICNARC report on COVID-19 in critical care // ICNARC. – 10 April 2020. – URL: <https://www.muslimjewish.org.uk/Downloads/ICNARC-COVID-19-report-10-4-2020.pdf>. – Текст : электронный.
213. ICU-Acquired Pneumonia Is Associated with Poor Health Post-COVID-19 Syndrome / I. Martin-Loeches, A. Motos, R. Menéndez [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 11(1). – P. 224.
214. Identification of Parameters Representative of Immune Dysfunction in Patients with Severe and Fatal COVID-19 Infection: a Systematic Review and Meta-analysis / R.

Qin, L. He, Z. Yang [et al.] // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2023. – Vol. 64(1). – P. 33–65.

215. Images in Emergency Medicine: Pain, swelling and blue discoloration of right hand in a COVID-19 patient / S.N. Avdeev, G.V. Nekludova, N.A. Tsareva [et al.] // *Ann Emerg Med.* – 2021. – Vol. 77(6). – P. 650–657.

216. Impact of Corticosteroids in COVID-19 Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis / Cano E.J., Fuentes X.F., Campioli C.C. [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 159(3). – P. 1019–1040.

217. Impact of prone position in non-intubated spontaneously breathing patients admitted to the ICU for severe acute respiratory failure due to COVID-19 / R. Jouffroy, M. Darmon, F. Isnard [et al.] // *J Crit Care.* – 2021. – Vol. 64. – P. 199–204.

218. Impact of prone position on outcomes of COVID-19 patients with spontaneous breathing / M. Bahloul, S. Kharrat, M. Hafdhi [et al.] // *Acute Crit Care.* – 2021. – Vol. 36(3). – P. 208–214.

219. Increased lactate dehydrogenase reflects the progression of COVID-19 pneumonia on chest computed tomography and predicts subsequent severe disease / K. Kojima, H. Yoon, K. Okishio, K. Tsuyuguchi // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13(1). – P. 1012.

220. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies / P. Conti, G. Ronconi, A. Caraffa [et al.] // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2020. – Vol. 34. – P. 327–331.

221. Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. – Arlington, VA: Infectious Diseases Society of America, 2021. – URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>. – Текст : электронный.

222. Inflammation as an exacerbation marker and target for prophylaxis against Coronavirus Disease 2019-related thrombosis / D. Ono, Y. Ohno, Y. Izumida [et al.] // *Int J Med Sci.* – 2023. – Vol. 20(1). – P. 136–141.

223. Inflammation Causes Exacerbation of COVID-19: How about Skin Inflammation? / M. Komine, T.M. Ansary, M.R. Hossain [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23(20). – P. 12260.
224. Inflammation in COVID-19: A Risk for Superinfections / M. Boulos, T. Bassal, A. Layyous [et al.] // *COVID.* – 2022. – Vol. 2(11). – P. 1609–1624.
225. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial / L.M. Yu, M. Bafadhel, J. Dorward [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 398. – P. 843–855.
226. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial / S. Ramakrishnan, D.V. Nicolau, B. Langford [et al.] // *LancetRespir Med.* – 2021. – Vol. 9. – P. 763–772.
227. Innate lymphoid cells are the predominant source of IL-17A during the early pathogenesis of acute respiratory distress syndrome / R. Muir, M. Osbourn, A.V. Dubois, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193(4). – P. 407–416.
228. Insulin receptor substrate-4 interacts with ubiquitin-specific protease 18 to activate the Jak/STAT signaling pathway / B. Jiao, X. Shi, Y. Chen [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – P. 105923–105935.
229. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction / H. Ogura, M. Murakami, Y. Okuyama [et al.] // *Immunity.* – 2008. – Vol. 29. – P. 628–636.
230. Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms / F. Raucci, A.A. Mansour, G.M. Casillo [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2020. – Vol. 19(7). – P. 102572
231. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19 / A.C. Gordon, P.R. Mouncey; REMAP-CAP Investigators [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384. – P. 1491–1502.

232. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context / F. Angriman, B.L. Ferreyro, L. Burry [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9(6). – P. 655–664.
233. Interstitial lung disease increases susceptibility to and severity of COVID-19 / H. Lee, H. Choi, B. Yang [et al.] // *Eur Respir J.* – 2021. – Vol. 58(6). – P. 2004125.
234. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial / M. Edalatifard, M. Akhtari, M. Salehi [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 56(6). – P. 20028.
235. Is COVID-19 infection a multiorganic disease? Focus on extrapulmonary involvement of SARS-CoV-2 / G. Duloquin, T. Pommier, M. Georges [et al.] // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13(5). – P. 1397.
236. Is there still a place for tocilizumab in COVID-19? / T. Klopfenstein, T. Conrozier, N.J. Kadiane-Oussou [et al.] // *Open Forum Infect Dis.* – 2021. – Vol. 8(2). – P. ofab013.
237. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality / J. Stebbing, G. Sánchez Nievas, M. Falcone [et al.] // *Sci Adv.* – 2021. – Vol. 7(1). – P. 4724.
238. Janus kinase inhibitors and major COVID-19 outcomes: time to forget the two faces of janus! a meta-analysis of randomized controlled trials / D. Patoulias, M. Doumas, C. Papadopoulos, A. Karagiannis // *Clin Rheumatol.* – 2021. – Vol. 40. – P. 4671–4674.
239. Kandeel, M. Risk factors and mortality outcomes of COVID-19 in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis / M. Kandeel // *AIDS Rev.* – 2024. – Vol. 26(1). – P. 1–14.
240. Khiali, S. Tocilizumab in COVID-19 management: addressing time of starting treatment / S. Khiali, T. Entezari-Maleki // *Eur J Hosp Pharm.* – 2023. – Vol. 30(2). – P. e9.
241. Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation / A.A. Zarrin, K. Bao, P. Lupardus, D. Vucic // *Nat Rev Drug Discovery.* – 2021. – Vol. 20. – P. 39–63.
242. Lagunas-Rangel, F.A. High IL-6/IFN- $\gamma$  ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients / F.A. Lagunas-Rangel, V. Chávez-Valencia // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92(10) . – P. 1789–1790.

243. Laninamivir octanoate and artificial surfactant combination therapy significantly increases survival of mice infected with lethal influenza H1N1 virus / M. Fukushi, M. Yamashita, T. Miyoshi-Akiyama [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(8). – P. e42419.
244. Lessons from COVID-19 in the management of acute respiratory failure / C. Crimi, P. Murphy, M. Patout [et al.] // *Breathe (Sheff)*. – 2023. – Vol. 19(1). – P. 2002130.
245. Liddicoat, A.M. Modulation of innate immunity by cyclosporine A / Liddicoat A.M., Lavelle E.C // *Biochem Pharmacol*. – 2019. – Vol. 163. – P. 472–480.
246. Lin, C.M. Basic mechanisms of JAK inhibition / C.M. Lin, F.A. Cooles, J.D. Isaacs // *Mediterr J Rheumatol*. – 2020. – Vol. 31. – P. 100–104.
247. Liu, X. Clinical presentation of severe COVID-19 with heart failure: A single-center retrospective study / X. Liu, T. Liu, R. Wan // *Exp Ther Med*. – 2024. – Vol. 27(5). – P. 193.
248. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1Ra and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease / Y. Zhao, L. Qin, P. Zhang [et al.] // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 5(13). – P. e139.
249. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA / V.I. Mazurov, S.F. Erdes, I.Z. Gaydukova [et al.] // *Modern Rheumatology Journal*. – 2020. – Vol. 14. – P. 39–49.
250. Long-term outcomes of dexamethasone 12 mg versus 6 mg in patients with COVID-19 and severe hypoxaemia / A. Granholm, M.N. Kjaer, M.W. Munch [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2022. – Vol. 48. – P. 580–589.
251. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / Group RC // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – P. 1345–1352.
252. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19 / S.N. Avdeev, S.V. Moiseev, M.Yu. Brovko [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75(10). – P. 2703–2704.
253. Lung Transplantation for Patients With COVID-19 / C.S. King, H. Mannem, J. Kukreja [et al.] // *Chest*. – 2022. – Vol. 161(1). – P. 169–178.

254. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study / L. Tan, Q. Wang, D. Zhang [ et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2020. – Vol. 27. – P. 33.
255. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study / L. Tan, Q. Wang, D. Zhang [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2020. – Vol. 5(1). – P. 61.
256. Lyons, C. The use of high-f low nasal oxygen in COVID-19 / C. Lyons, M. Callaghan // *Anaesthesia.* – 2020. – Vol. 75(7) . – P. 843–847.
257. Mahase, E. Covid-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports / E. Mahase // *BMJ.* – 2021. – Vol. 375. – P. 2422.
258. Malgie J. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies / J. Malgie, J.W. Schoones, B.G. Pijls // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 72 (11). – P. e742–749.
259. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline / J.D. Chalmers, M.L. Crichton, P.C. Goeminne [et al.] // *Eur Respir J.* – 2021. – Vol. 57(4). – P. 220803.
260. Marini, J.J. Management of COVID-19 respiratory distress / J.J. Marini, L. Gattinoni // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – P. 2329–2330.
261. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with Covid-19 pneumonia / S. De Biasi, M. Meschiari, L. Gibellini [et al.] // *Nat Commun.* – 2020. – Vol. 11. – P. 3434.
262. Martinez-Rojas, M.A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? / M.A. Martinez-Rojas, O. Vega-Vega, N.A. Bobadilla // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2020. – Vol. 01. – P. 1454–1462.
263. May IL-17 have a role in COVID-19 infection? / M. Megna, M. Napolitano, G. Fabbrocini // *Med. Hypotheses.* – 2020. – Vol. 140. – P. 109749.
264. Mechanical-Ventilation Supply and Options for the COVID-19 Pandemic. Leveraging All Available Resources for a Limited Resource in a Crisis / M. Dar, L. Swamy, D. Gavin [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2021. – Vol. 18(3). – P. 408–416.

265. Mild COVID-19 and impaired blood cell-endothelial crosstalk: considering long-term use of antithrombotics? / A. Melkumyants, L. Buryachkovskaya, N. Lomakin [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2022. – Vol. 122(1). – P. 123–130.
266. Molnupiravir for oral treatment of covid-19 in nonhospitalized patients / A. Jayk Bernal, M.M. Gomes da Silva, D.B. Musungaie [et al.] // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 386. – P. 509–520.
267. N-Acetylcysteine and hydrogen sulfide in Coronavirus disease 2019 / A.R. Bourgonje, A.K. Offringa, L.E. van Eijk [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2021. – Vol. 35(14). – P. 1207-1225.
268. N-acetylcysteine as adjuvant therapy for hospitalized Covid-19 patients: A single-center prospective cohort study / S. Afaghi, N. Moghimi, N. Malekpour Alamdari [et al.] // *Caspian J Intern Med.* – 2023. – Vol. 14(3). – P. 543–552.
269. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why / G. Aldini, A. Altomare, G. Baron [et al.] // *Free Radic Res.* – 2018. – Vol. 52(7). – P. 751-762.
270. N-acetylcysteine for prevention and treatment of COVID-19: Current state of evidence and future directions / J.L. Izquierdo-Alonso, S. Pérez-Rial, C.G. Rivera [et al.] // *J Infect Public Health.* – 2022. – Vol. 15(12). – P. 1477-1483.
271. N-acetylcysteine for the treatment of COVID-19 among hospitalized patients / S.N. Avdeev, V.V. Gainitdinova, Z.M. Merzhoeva [et al.] // *J Infect.* – 2021. – Vol. 84(1). – P. 94–118.
272. N-acetylcysteine reduces severity and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / M.S. Alam, N.N. Hasan, Z. Maowa [et al.] // *J Adv Vet Anim Res.* – 2023. – Vol. 10(2). – P. 157–168.
273. N-acetyl-cysteine reduces the risk for mechanical ventilation and mortality in patients with COVID-19 pneumonia: a two-center retrospective cohort study / S.F. Assimakopoulos, D. Aretha, D. Komninos [et al.] // *Infect Dis.* – 2021. – Vol. 53. – P. 847–854.
274. Naesens, M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity / M. Naesens, D.R. Kuypers, M. Sarwal // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol. 4(2). – P. 481–508.

275. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines. Bethesda, MD // National Institutes of Health. – 2021. – URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. – Текст : электронный.
276. 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, E. Tao [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2023. – Vol. 82(1). – P. e3.
277. Neutrophils mediate Th17 promotion in COVID-19 patients / Z. Parackova, M. Bloomfield, A. Klocperk, A. Sediva // *J. Leukoc. Biol*. – 2021. – Vol. 109(1). – P. 73–76.
278. Nichol, A.D. Respiratory Support in the Time of COVID-19 / A.D. Nichol, C. O’Kane, D.F. McAuley // *JAMA*. – 2022. – Vol. 328(12) . – P. 1203–1205.
279. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19 / S.N. Avdeev, A.I. Yaroshetskiy, N.A. Tsareva [et al.] // *Am J Emerg Med*. – 2021. – Vol. 39. – P. 154–157.
280. Noninvasive Ventilation for Acute Hypoxemic Respiratory Failure/ARDS – is There a Role? / N.S. Hill, E. Garpestad, G. Schumaker, G. Spoletini // *Turk J Anaesthesiol Reanim*. – 2017. – Vol. 45(6). – P. 332–334.
281. Non-invasive ventilation for SARS-CoV-2 acute respiratory failure: a subanalysis from the HOPE COVID-19 registry / M. Bertaina, I.J. Nuñez-Gil, L. Franchin [et al.] // *Emerg Med J*. – 2021. – Vol. 38(5). – P. 359–365.
282. Northwell COVID-19 Research Consortium. Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 / J.S. Hirsch, J.H. Ng, D.W. Ross [et al.] // *Kidney Int*. – 2020. – Vol. 98. – P. 209–218.
283. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Italian Patients: Gender Differences in Presentation and Severity / M. Baiardo Redaelli, G. Landoni, D. Di Napoli [et al.] // *Saudi J Med Med Sci*. – 2021. – Vol. 9(1). – P. 59–62.
284. NT-proBNP ratio is a potential predictor for COVID-19 outcomes in adult Chinese patients: a retrospective study / D. Li, W. He, B. Yu [et al.] // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14(1). – P. 5906.

285. Ogata, A. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic autoimmune diseases: current perspectives and future directions / A. Ogata, T. Tanaka // *Int J Rheumatol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 946048.
286. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States / Z. Imam, F. Odish, I. Gill [et al.] // *J Intern Med.* – 2020. – Vol. 288(4). – P. 469–476.
287. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19 / L.A. Henderson, S.W. Canna, G.S. Schulert [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2020. – Vol. 72 (7). – P. 1059–1063.
288. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19 / J. Hammond, H. Leister-Tebbe, A. Gardner [et al.] // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 386. – P. 1397–1408.
289. Outpatient Inhaled Nitric Oxide in a Patient with Vasoreactive Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension and COVID-19 Infection / R.T. Zamanian, C.V. Pollack Jr., M.A. Gentile [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 202(1). – P. 130–132.
290. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV / J. Liu, X. Zheng, Q. Tong [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – P. 491–494.
291. Oxygen therapy alternatives in COVID-19: From classical to nanomedicine / L.F.T. Pereira, C.A. Dallagnol, T.H. Moulepes [et al.] // *Heliyon.* – 2023. – Vol. 9(4). – P. e15500.
292. Pacha, O. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? / O. Pacha, M.A. Sallman, S.E. Evans // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20 (6). – P. 345–346.
293. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8 (4). – P. 420–422.
294. Pharmaco-immunomodulatory therapy in COVID19 / J.G. Rizk, K. Kalantar-Zadeh, M.R. Mehra [et al.] // *Drugs.* – 2020. – Vol. 80. – P. 1267–1292.

295. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review / J.M. Sanders, M.L. Monogue, T.Z. Jodlowski [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323(18). – P. 1824–1836.
296. Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission / L. Truffaut, L. Demey, A.V. Bruyneel [et al.] // Respir Res. – 2021. – Vol. 22(1). – P. 29.
297. Potential for the lung recruitment and the risk of lung overdistension during 21 days of mechanical ventilation in patients with COVID-19 after noninvasive ventilation failure: the COVID-VENT observational trial / A.I. Yaroshetskiy, S.N. Avdeev, M.E. Politov [et al.] // BMC Anesthesiology. – 2022. – Vol. 22(1). – P. 59.
298. Pragmatic recommendations for intubating critically ill patients with suspected COVID-19 / C.A. Brown 3rd, J.M. Mosier, J.N. Carlson [et al.] // J Am Coll Emerg Physicians Open. – 2020. – Vol. 1. – P. 80–84.
299. Predicting progression to severe COVID-19 using the PAINT score / M. Wang, D. Wu, C.H. Liu [et al.] // BMC Infect Dis. – 2022. – Vol. 22(1). – P. 498.
300. Predicting the outcome of patients with severe COVID-19 with simple inflammatory biomarkers: the utility of novel combined scores – results from a European tertiary/referral centre / M.P. Ntalouka, A. Brotis, M. Mermiri [et al.] // J Clin Med. – 2024. – Vol. 13(4). – P. 967.
301. Prediction of criticality in patients with severe Covid-19 infection using three clinical features: a machine learning-based prognostic model with clinical data in Wuhan / L. Yan, H-T. Zhang, Y. Xiao [et al.] // medRxiv. – 2020. – Vol. 2020. – P. 200280.
302. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – P. 2052–2059.
303. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors / H. Han, Q. Ma, C. Li [et al.] // Emerg Microbes Infect. – 2020. – Vol. 9(1) . – P. 1123–1130.

304. Prognosis of COVID-19 severity using DERGA, a novel machine learning algorithm / P.G. Asteris, A.H. Gandomi, D.J. Armaghani [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2024. – Vol. 125. – P. 67–73.
305. Prognostic Factors in Hospitalized COVID-19 Patients at the Start of the Pandemic in Colombia: A Retrospective Cohort Study / J.A. Nuñez-Ramos, E. Forero Illera, J.L. Quintero Barrios [et al.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 3(5). – P. e14865.
306. Prognostic value of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 viral load and antibodies in patients hospitalized with COVID-19 / R.N. Bauer, A. Teterina, H. Shivram [et al.] // *Clin Transl Sci.* – 2023. – Vol. 16(6). – P. 1049–1062.
307. Prognostische Faktoren bei einem schrittweisen Ansatz zur nicht-pharmakologischen Therapie von Sauerstoff und mechanischer Beatmung bis hin zur extrakorporalen Membranoxygenierung bei COVID-19 / S. Matthes, J. Holl, J. Randerath [et al.] // *Pneumologie.* – 2024. – Vol. 78(7). – P. 515–525.
308. Prone Position in COVID-19 Patients With Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Conventional Oxygen Therapy: A Retrospective Study / J. Loureiro-Amigo, C. Suárez-Carantoña, I. Oriol [et al.] // *Arch Bronconeumol.* – 2022. – Vol. 58(3). – P. 277–280.
309. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology / M.C. Shelhamer, P.D. Wesson, I.L. Solari [et al.] // *J Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 36(2). – P. 241–252.
310. PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19 / M.J. Levin, A. Ustianowski, S. De Wit [et al.] // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 386(23). – P. 2188–2200.
311. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study / L. Carsana, A. Sonzogni, A. Nasr [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20. – P. 1135–1140.
312. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383. – P. 120–128.

313. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review / A. Cortegiani, M. Ippolito, M. Greco [et al.] // *Pulmonology*. – 2021. – Vol. 27. – P. 52–66.
314. Recombinant tissue plasminogen activator treatment for COVID-19 associated ARDS and acute cor pulmonale / D. Kosanovic, A.I. Yaroshetskiy, N.A. Tsareva [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2021. – Vol. 104. – P. 108–110.
315. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID- 19) infected patients / S. Wan, Q. Yi, S. Fan [et al.] // *Br. J. Haematol*. – 2020. – Vol. 189(3). – P. 428–437.
316. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro / M. Wang, R. Cao, L. Zhang [et al.] // *Cell Res*. – 2020. – Vol. 30. – P. 269–271.
317. Remdesivir for the treatment of covid-19 – final report / J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383. – P. 1813–1826.
318. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang, D. Zhang, G. Du [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 1569–1578.
319. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial / F. Ader, M. Bouscambert-Duchamp, M. Hites [et al.] // *Lancet Infect Dis*. – 2022. – Vol. 22. – P. 209–221.
320. Respective Effects of Helmet Pressure Support, Continuous Positive Airway Pressure, and Nasal High-Flow in Hypoxemic Respiratory Failure: A Randomized Crossover Clinical Trial / L.S. Menga, L. Delle Cese, T. Rosà [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2023. – Vol. 207(10). – P. 1310–1323.
321. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study / D.R. Ziehr, J. Alladina, C.R. Petri [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 201(12). – P. 1560–1564.

322. Respiratory support for adult patients with COVID-19 / J.S. Whittle, I. Pavlov, A.D. Sacchetti [et al.] // *J Am Coll Emerg Physicians Open.* – 2020. – Vol. 1(2). – P. 95–101.
323. Respiratory Support in COVID-19 Patients, with a Focus on Resource-Limited Settings / A.M. Dondorp, M. Hayat, D. Aryal [et al.] // *Am J Trop Med Hyg.* – 2020. – Vol. 102(6). – P. 1191–1197.
324. Response to Intravenous N-Acetylcysteine Supplementation in Critically Ill Patients with COVID-19 / Y. Gamarra-Morales, L. Herrera-Quintana, J. Molina-López [et al.] // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15(9). – P. 2235.
325. Risk assessment of psychiatric complications in infectious diseases: CALCulation of prognostic indices on example of COVID-19 / M. Sorokin, K. Markin, A. Trufanov [et al.] // *Front Psychiatry.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1341666.
326. Risk factor analysis and nomogram for early progression of COVID-19 pneumonia in older adult patients in the Omicron era / D. Qi, Y. Chen, C. Peng [et al.] // *Clin Interv Aging.* – 2024. – Vol. 19. – P. 439–449.
327. Risk factors and effect on mortality of superinfections in a newly established COVID-19 respiratory sub-intensive care unit at University Hospital in Rome / A. Iacovelli, A. Oliva, G. Siccardi [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2023. – Vol. 23(1). – P. 30.
328. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2020. – Vol. 180(7). – P. 934–943.
329. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review / Y.D. Gao, M. Ding, X. Dong [et al.] // *Allergy.* – 2021. – Vol. 76. – P. 428–455.
330. Role of biomarkers in prognostication of moderate and severe COVID-19 cases / S. Pal, S. Sengupta, S. Lahiri [et al.] // *J Family Med Prim Care.* – 2023. – Vol. 12(12). – P. 3186–3193.
331. Role of Helmet-Delivered Noninvasive Pressure Support Ventilation in COVID-19 Patients / R.J. Ing, C. Bills, G. Merritt [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2020. – Vol. 34(10). – P. 2575–2579.

332. Ruxolitinib and interferon-alpha2 combination therapy for patients with polycythemia vera or myelofibrosis: a phase II study / A.L. Sorensen, S.U. Mikkelsen, T.A. Knudsen [et al.] // *Haematologica*. – 2020. – Vol. 105. – P. 2262– 2272.
333. Ruxolitinib in addition to standard of care for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (RUXCOVID): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / M.K. Han, M. Antila, J.H. Ficker [et al.] // *Lancet Rheumatol*. – 2022. – Vol. 4. – P. 351–361.
334. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial / Y. Cao, J. Wei, L. Zou [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2020. – Vol. 146. – P. 137–146.
335. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease / E. Pontali, S. Volpi, G. Antonucci [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2020. – Vol. 146. – P. 213–215.
336. Safety and efficacy of ixekizumab and antiviral treatment for patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a pilot randomized controlled trial / P. Liu, Z. Huang, M. Yin [et al.] // *Trials*. – 2020. – Vol. 21(1). – P. 999.
337. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study / J. Wollenhaupt, E.B. Lee, J.R. Curtis [et al.] // *Arthritis Res Ther*. – 2019. – Vol. 21. – P. 89.
338. Sanchez-Pernaute, O. Why choose cyclosporin A as first-line therapy in COVID-19 pneumonia / O. Sanchez-Pernaute, F.I. Romero-Bueno, A. Selva-O'Callaghan // *Reumatol Clin (Engl Ed)*. – 2021. – Vol. 17(9). – P. 556–557.
339. Sarilumab in adults hospitalised with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (CORIMUNO-SARI-1): An open-label randomised controlled trial / CORIMUNO-19 Collaborative group // *Lancet Rheumatol*. – 2022. – Vol. 4. – P. 24–32.
340. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / F.X. Lescure, H. Honda, R.A. Fowler [et al.] // *Lancet Respir Med*. – 2021. – Vol. 9. – P. 522–532.
341. Sarilumab plus standard of care vs standard of care for the treatment of severe COVID-19: a phase 3, randomized, open-labeled, multi-center study (ESCAPE study) /

- I. Mastroso, R. Gagliardini, F.V. Segala [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2023. – Vol. 57. – P. 101895.
342. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181. – P. 271–280.
343. SARS-CoV-2 environmental contamination from hospitalised patients with COVID-19 receiving aerosol-generating procedures / R.L. Winslow, J. Zhou, E.F. Windle [et al.] // *Thorax*. – 2022. – Vol. 77(3). – P. 259-267.
344. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801 / A. Wahl, L.E. Gralinski, C.E. Johnson [et al.] // *Nature*. – 2021. – Vol. 591. – P. 451–457.
345. SARS-CoV-2 infection of pluripotent stem cell-derived human lung alveolar type 2 cells elicits a rapid epithelial-intrinsic inflammatory response / J. Huang, A.J. Hume, K.M. Abo [ et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2020. – Vol. 27. – P. 962–973.
346. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19 / P. Chen, A. Nirula, B. Heller [et al.] // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 84(3). – P. 229–237.
347. Serum hydrogen sulfide and outcome association in pneumonia by the SARS-CoV-2 coronavirus / G. Renieris, K. Katrini, C. Damoulari [et al.] // *Shock*. – 2020. – Vol. 54(5). – P. 633–637.
348. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus inhibits exogenous type I IFN signaling pathway through its NSs invitro / X. Chen, H. Ye, S. Li [et al.] // *PloS One*. - 2017. – Vol. 12(2). – P. e017.
349. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York / L. Palaiodimos, D.G. Kokkinidis, W. Li [et al.] // *Metabolism*. – 2020. – Vol. 108. – P. 154262.
350. Sharma, G. Sex Differences in Mortality From COVID-19 Pandemic: Are Men Vulnerable and Women Protected? / G. Sharma, A.S. Volgman, E.D. Michos // *JACC Case Rep*. – 2020. – Vol. 2(9). – P. 1407–1410.
351. Shi, Z. N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review / Z. Shi, C.A. Puyo // *Ther Clin Risk Manag*. – 2020. – Vol. 16. – P. 1047–1055.

352. Shibabaw T. Inflammatory cytokine: IL-17A signaling pathway in patients present with COVID-19 and current treatment strategy / T. Shibabaw // *J. Inflamm. Res.* – 2020. – Vol. 13. – P. 673–680.
353. Should cyclosporine be useful in renal transplant recipients affected by SARS-CoV-2? / B. Rodriguez-Cubillo, M.A.M. de la Higuera, R. Lucena [et al.] // *Am J Transplant.* – 2020. – Vol. 20(11). – P. 3173–3181.
354. Specialty guides for patient management during the coronavirus pandemic. Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with COVID-19 (confirmed or suspected). 6 April 2020, Version 3 // NHS England. – URL: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-NIV-respiratory-support-andcoronavirus-v3.pdf>. – Текст : электронный.
355. Stockman, L.J. SARS: systematic review of treatment effects / L.J. Stockman, R. Bellamy, P. Garner // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3(9). – P. e343.
356. Suppression of coronavirus replication by cyclophilin inhibitors / Y. Tanaka, Y. Sato, T. Sasaki [et al.] // *Viruses.* – 2013. – Vol. 22. – P. 1250–1260.
357. Surfactant for the treatment of ARDS in a patient with COVID-19 / M. Heching, S. Lev, D. Shitenberg [et al.] // *Chest.* – 2021. – Vol. 160. – P. 9–12.
358. Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia / S. Busani, L. Dall’Ara, R. Tonelli [et al.] // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2020. – Vol. 14. – P. 17534.
359. Surfactant therapy for COVID-19 related ARDS: a retrospective case-control pilot study / S. Piva, R.M. DiBlasi, A.E. Slee [et al.] // *Respir Res.* – 2021. – Vol. 22(1). – P. 20.
360. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / W. Alhazzani, M.H. Møller, Y.M. Arabi [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46(5). – P. 854–887.
361. Systemic corticosteroids for management of COVID-19: Saving lives or causing harm? / A. FakhriRavari, S. Jin, F.H. Kachouei [et al.] // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2021. – Vol. 35. – P. 2058.

362. Takano, H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2 / H. Takano // *Medical Hypotheses*. – 2020. – Vol. 144. – P. 110020.
363. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID19 pneumonia: Case series / A. Aouba, A. Baldolli, L. Geffray [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79. – P. 1381–1382.
364. Telias, I. Is the prone position helpful during spontaneous breathing in patients with COVID-19? / I. Telias, B.H. Katira, L. Brochard // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – P. 2265–2267.
365. The Antiviral Properties of Cyclosporine. Focus on Coronavirus, Hepatitis C Virus, Influenza Virus, and Human Immunodeficiency Virus Infections / P. Glowacka, L. Rudnicka, O. Warszawik-Hendzel [et al.] // *Biology (Basel)*. – 2020. – Vol. 9(8). – P. 192.
366. The Australian and New Zealand Intensive Care Society COVID-19 Guidelines. Version 1 (16 March 2020) // ANZICS. – URL: [www.anzics.com.au/wp-content/uploads/2020/03/ANZICS-COVID-19-Guidelines-Version-1.pdf](http://www.anzics.com.au/wp-content/uploads/2020/03/ANZICS-COVID-19-Guidelines-Version-1.pdf). – Текст : электронный.
367. The development of COVID-19 treatment / Y. Yuan, B. Jiao, L. Qu [et al.] // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 26. – P. 112524.
368. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study / N.V. Lomakin, B.A. Bakirov, D.N. Protsenko [et al.] // *InflammRes.* – 2021. – Vol. 70. – P. 1243–1246.
369. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management / M.Y. Abou-Ismael, A. Diamond, S. Kapoor [et al.] // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 194. – P. 101–115.
370. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: the Northern Italy experience / P. Gisondi, P. Facheris, P. Dapavo [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2020. – Vol. 183(2). – P. 373–374.

371. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application / S.A. Lauer, K.H. Grantz, Q. Bi [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 172. – P. 577–582.
372. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic / X. Hu, J. Li, M. Fu [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6. – P. 402.
373. The JAK-STAT pathway: an emerging target for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis and myeloproliferative neoplasms / C. Baldini, F.R. Moriconi, S. Galimberti [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – P. 4389–4400.
374. The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies / R. Copin, A. Baum, E. Wloga [et al.] // *Cell.* – 2021. – Vol. 184(15). – P. 3949–3961.
375. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor 2 ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, N. Krüger [et al.] // *Biorxiv.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 92904.
376. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness / C.M. Coopersmith, M. Antonelli, S.R. Bauer [et al.] // *Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 49. – P. 598–622.
377. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine / H. Ibrahim, A. Perl, D. Smith [et al.] // *Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 219. – P. 108544.
378. Thoughts and practice on the treatment of severe and critical new coronavirus pneumonia (in Chinese) / H.C. Li, J. Ma, H. Zhang [et al.] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2020. – Vol. 43(5). – P. 396–400.
379. Three to Six Months Evolution of Pulmonary Function and Radiological Features in Critical COVID-19 Patients: A Prospective Cohort / R. Cabo-Gambin, I.D. Benítez, P. Carmona [et al.] // *Arch Bronconeumol.* – 2022. – Vol. 58. – P. 59–62.
380. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy / P. Toniati, S. Piva, M. Cattalini [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2020. – Vol. 19(7). – P.102568.

381. Tocilizumab in Patients Admitted to Hospital with COVID-19 (RECOVERY): Preliminary Results of a Randomized, Controlled, Open-Label, Platform Trial (Pre-Print) / P.W. Horby, G. Pessoa-Amorim; RECOVERY Collaborative Group [et al.] // Medrxiv. – 2021. – Vol. 397. – P. 1637–1645.
382. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA) / I.O. Rosas, N. Bräu, M. Waters [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2022. – Vol. 47. – P. 101409.
383. Tocilizumab reduces COVID-19 mortality and pathology in a dose and timing-dependent fashion: a multi-centric study / A. Durán-Méndez, A.D. Aguilar-Arroyo, E. Vivanco-Gómez [et al.] // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11(1). – P. 19728.
384. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report / J.M. Michot, L. Albiges, N. Chaput [et al.] // *Ann Oncol*. – 2020. – Vol. 31. – P. 961–964.
385. Tocilizumab, blood cells, and mild COVID-19: delayed vascular protection by interleukin blockade? / L. Buryachkovskaya, N. Lomakin, A. Melkumyants [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. – 2021. – Vol. 7(5). – P. e81–e82.
386. Tocilizumab, netakimab, and baricitinib in patients with mild-to-moderate COVID-19: An observational study / E.A. Bryushkova, V.D. Skatova, Z.Y. Mutovina [et al.] // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17(8). – P. e0273340.
387. Tofacitinib in patients hospitalized with covid-19 pneumonia / P.O. Guimaraes, D. Quirk, R.H. Furtado [et al.] // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 385. – P. 406–415.
388. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis / P. Mease, S. Hall, O. FitzGerald [et al.] // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 377. – P. 1537–1550.
389. Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 tofacitinib in COVID-19 / R. Maslennikov, V. Ivashkin, E. Vasilieva [et al.] // *Pulm Pharmacol Ther*. – 2021. – Vol. 69. – P. 102039.
390. Use of heliox delivered via high-flow nasal cannula to treat an infant with coronavirusrelated respiratory infection and severe acute air-flow obstruction / S.E.

- Morgan, K. Vukin, S. Mosakowski [et al.] // *Respir Care*. – 2014. – Vol. 59(11). – P. 166–170.
391. Venovenous ECMO treatment, outcomes, and complications in adults according to large case series: A systematic review / J.H. Kim, M. Pieri, G. Landoni [et al.] // *Int J Artif Organs*. – 2021. – Vol. 44(7). – P. 481–488.
392. Viable virus aerosol propagation by positive airway pressure circuit leak and mitigation with a ventilated patient hood / S.A. Landry, J.J. Barr, M.I. MacDonald [et al.] // *Eur Respir J*. – 2021. – Vol. 57(6). – P. 2003666.
393. Voelker, D.R. Phospholipid regulation of innate immunity and respiratory viral infection / D.R. Voelker, M. Numata // *J. Biol. Chem.* – 2019. – Vol. 294. – P. 4282–4289.
394. Walter, J.M. Invasive Mechanical Ventilation / J.M. Walter, T.C. Corbridge, B.D. Singer // *South Med J*. – 2018. – Vol. 111(12). – P. 746–753.
395. What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease / Y. Yi, P.N.P. Lagniton, S. Ye [et al.] // *Int J Biol Sci*. – 2020. – Vol. 16. – P. 1753–1766.
396. Winck, J.C. Non-invasive respiratory support paths in hospitalized patients with COVID-19: proposal of an algorithm / J.C. Winck, R. Scala // *Pulmonology*. – 2021. – Vol. 27(4). – P. 305–312.
397. Winthrop, K.L. To immunosuppress: whom, when and how? That is the question with COVID-19 / K.L. Winthrop, X. Mariette // *Ann Rheum Dis*. – 2020. – Vol. 79. – P. 1129–1131.
398. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline. – Geneva: World Health Organization, 2023.
399. Wu, D. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib / D. Wu, X.O. Yang // *J Microbiol Immunol Infect*. – 2020. – Vol. 53. – P. 368–370.
400. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGoogan // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – P.1239–1242.