

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И
МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи



Бычинин Михаил Владимирович

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

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Клыпа Татьяна Валерьевна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.....	17
1.2. Факторы риска неблагоприятного исхода у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.....	27
1.3. Особенности пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 первой и второй волн пандемии	31
1.4. Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.....	34
1.5. Внутрибольничная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19	40
1.6. Адьювантная терапия у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19	47
1.6.1. Применение препаратов витамина D	47
1.6.2. Применение дексмететомидина при лечении пациентов с COVID-19	50
1.6.3. Применение препаратов сурфактанта при лечении пациентов с COVID-19	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	57
2.1. Дизайн и общий объем исследования	57
2.2. Основные понятия.....	57
2.3. Основные принципы терапии	62
2.4. Дизайн и этапы ретроспективного исследования.....	65
2.4.1. Характеристика пациентов исследования 1	66
2.4.2. Характеристика пациентов исследования 2	68
2.4.3. Характеристика пациентов исследования 3	69
2.4.4. Характеристика пациентов исследования 4	71
2.4.5. Характеристика пациентов исследования 5	72

2.4.6. Характеристика пациентов исследования б	74
2.5. Дизайн и этапы проспективного исследования	75
2.5.1. Эффективность и безопасность адъювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: холекальциферол	75
2.6. Материал исследования.....	77
2.6.1. Лабораторные методы исследования.....	77
2.6.2. Инструментальные методы исследования.....	79
2.7. Статистический анализ.....	80
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	83
3.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.....	83
3.2. Определение предикторов неблагоприятного исхода у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.....	89
3.2.1. Определение предикторов необходимости проведения ИВЛ.....	92
3.2.2. Определение предикторов летального исхода.....	98
3.3. Сравнение клинико-лабораторной характеристики пациентов первой и второй волны пандемии COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии	104
3.4. Распространенность дефицита витамина D у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.....	114
3.5. Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.....	122
3.5.1. Тромботические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19	122
3.5.2. Геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19	132
3.6. Внутрибольничная инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.....	135
3.7. Эффективность и безопасность адъювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: холекальциферол	141

3.8. Эффективность и безопасность адъювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: дексмететомидин	148
3.9. Эффективность и безопасность адъювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: ингаляционный сурфактант	153
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	157
4.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и предикторы неблагоприятного исхода	157
4.2. Сравнение клинико-лабораторной характеристики пациентов первой и второй волны пандемии COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии	161
4.3. Распространенность гиповитаминоза D у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19	163
4.4. Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19	167
4.5. Внутрибольничная инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19	174
4.6. Эффективность и безопасность адъювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: холекальциферол	177
4.7. Эффективность и безопасность адъювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: дексмететомидин	181
4.8. Эффективность и безопасность адъювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: ингаляционный сурфактант	183
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	188
АЛГОРИТМ	214
ВЫВОДЫ	217
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	219
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	221
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	224

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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

Описание клинической характеристики пациентов с COVID-19 стало одной из первых задач в изучении болезни, поставленной перед специалистами во всем мире в период пандемии. У 80% пациентов заболевание характеризуется легким или среднетяжелым течением и ассоциируется с внутрибольничной летальностью от 7% до 15% [72, 93]. Большинство работ в литературе посвящено описанию клинико-лабораторной характеристики у пациентов данных категорий [74, 78]. Однако у 20% развивается тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19, которое проявляется органной дисфункцией с наиболее частым вовлечением легких - от формы вирусной пневмонии до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [220, 277]. Лечение таких пациентов происходит в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и в 75%-100% наблюдений сопровождается необходимостью в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [149, 262]. Показатели смертности варьируются в различных странах и клиниках, но в целом, они остаются высокими в группе пациентов в критическом состоянии, у которых развивается тяжелая дыхательная недостаточность и требуется проведение ИВЛ [72, 74, 277]. Изучение клинико-лабораторных особенностей данной категории пациентов является важной задачей, поскольку ее

решение позволит уже на начальных этапах заболевания выделить группу риска тяжелого течения и интенсифицировать лечебный процесс.

Во всем мире пандемия COVID-19 характеризовалась волнообразным сценарием, и каждая из волн заболеваемости имела свои вновь возникающие отличительные черты [133, 248]. Такие интервалы пандемии отличались особенностями течения инфекционного процесса и тяжестью исходов во временном промежутке, что теоретически связывают как с мутациями вируса, так и с эпидемиологическим процессом в целом и меняющейся тактикой лечения COVID-19 [79, 132, 257]. Знания о вариабельности течения вирусной пандемии могут иметь большое значение для понимания особенностей заболевания и разработки дальнейшей тактики оказания медицинской помощи в подобных ситуациях. Важно отметить, что определенные отличия в течении COVID-19 в период «волн» пандемии были отмечены в различных странах и регионах [132, 180, 257, 282]. Протоколы ведения данной категории больных также несколько различались в разных странах и даже отдельных клиниках. Нужно отметить, что в Российской Федерации нет работ, содержащих сравнительную оценку пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ в первую и вторую волну пандемии, что также во многом обуславливает актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

На начальном этапе заболевания COVID-19 только по клинической картине трудно предсказать дальнейшее течение болезни. Симптомы COVID-19 могут быть невыраженными и не соответствовать тяжести заболевания и серьезности прогноза [66, 75, 203]. Поэтому выявление ранних предикторов летальности и потребности в ИВЛ при поступлении в ОРИТ приобретает особую значимость, позволяя правильно распределять человеческие и технические ресурсы, а проведенные ранние лечебно-профилактические меры могут улучшить прогноз заболевания. В литературе большинство работ посвящено факторам развития

тяжелого течения и предикторам госпитализации в ОРИТ [93, 211, 228], в то время как у пациентов в ОРИТ эта тема освещена недостаточно, и совсем не изучена у пациентов, госпитализированных в инфекционные стационары Российской Федерации. Учитывая отсутствие тщательно проверенных шкал прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, актуальным является создание модели для прогнозирования летальности в ОРИТ и необходимости в ИВЛ, которые можно было бы применить уже при поступлении больного в ОРИТ с использованием набора исходных данных.

С самого начала пандемии сообщалось о высокой частоте тромботических осложнениях среди пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Однако частота данных осложнений значительно варьирует по данным литературы [80, 143], что связано как с различными подходами их диагностике, так и протоколами профилактики. Значимость D-димера как маркера тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 описана во многих публикациях [96, 97], однако его специфичность у пациентов в ОРИТ низкая [188]. Роль других лабораторных маркеров повышенного риска тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 изучена недостаточно [276]. В связи с этим, существует необходимость в изучении факторов риска развития данных осложнений, частоты их развития и возможностей профилактики, а также изучения влияния тромботических и геморрагических осложнений на исход заболевания.

Нозокомиальная инфекция у пациентов в ОРИТ является фактором риска неблагоприятного исхода [194, 268]. По литературным данным частота суперинфекции у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 варьирует от 3,6 до 7%, у пациентов с тяжелым течением может достигать 24% [163, 212], данные о частоте суперинфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением, госпитализированных в ОРИТ инфекционного стационара Российской Федерации, в литературе не представлены. Определение локального бактериологического “пейзажа” является одной из приоритетных задач, решение

которой позволит адекватно проводить эмпирическую противомикробную терапию у пациентов крайне высокого риска.

Результатами ряда исследований, проведенных у пациентов в ОРИТ, продемонстрировано, что недостаточность витамина D ассоциируется с повышенным риском развития неблагоприятных исходов, таких как высокая летальность, органная недостаточность, длительность ИВЛ, увеличение частоты вентилятор-ассоциированной пневмонии и развитием сепсиса [199]. Распространенность гиповитаминоза D в Российской Федерации у пациентов с COVID-19 изучена недостаточно [8], и совсем не изучена у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [23]. Применение витамина D в рамках лечения пациентов с COVID-19 обсуждается с самого начала развития пандемии. Большинство работ по изучению эффективности витамина D было проведено у пациентов с легким и среднетяжелым течением болезни [266]. Эффективность витамина D у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, не изучена.

Другим потенциально перспективным методом лечения могло быть использование ингаляционного сурфактанта. Обоснованием для применения сурфактанта в комплексе лечения пациентов с дыхательной недостаточностью являлось то, что для многих респираторных вирусов, включая SARS-CoV-2, мишенью являются альвеолоциты, гибель которых сопровождается выраженным снижением синтеза легочного сурфактанта [7, 244]. Наличие вторичного дефицита легочного сурфактанта в патогенезе тяжелой пневмонии и ОРДС было патофизиологическим обоснованием применения препаратов ингаляционного сурфактанта в комплексной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19.

Дексмететомидин является одним из основных препаратов для седации у пациентов в ОРИТ. В дополнение к седативным свойствам данного препарата, было выявлено, что дексмететомидин обладает противовоспалительным действием [114], органопротективным [108] и антиоксидантным действием [101], снижает частоту развития делирия [105, 204] и обладает анальгетическим

действием [100]. Данные механизмы действия дексмететомидина позволяют рассматривать его в рамках адъювантной терапии у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. Его влияние на результаты лечения пациентов с тяжелым течением ранее исследовано не было.

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

5. Изучить структуру тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ.
6. Установить этиологию и частоту внутрибольничной инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ.
7. Изучить эффективность и безопасность адьювантной терапии тяжелого течения: холекальциферол, дексмететомидин, сурфактант.

Научная новизна исследования

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование базировалось на анализе работ отечественных и зарубежных авторов в областях реаниматологии, анестезиологии, интенсивной терапии, инфекционных болезней и пульмонологии, что служило методологической и теоретической основой исследования. Проведение и изложение материала включало в себя применение общенаучных подходов. При рассмотрении лечебно-диагностических подходов у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 использовались системно-структурные, описательные и статистические методы. Эффективное применение этих методов, а также анализ клинического и статистического материала обеспечили объективность полученных результатов и выводов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациента с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии необходимо проведение стратификации риска неблагоприятного исхода для инициации раннего патогенетического лечения.

2. Неблагоприятный исход чаще возникает у пациентов пожилого и старческого возраста с дыхательной недостаточностью, лимфопенией менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$ и уровнем прокальцитонина более 0,24 нг/мл. Тяжелый дефицит витамина D (менее 10 нг/мл) у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 ассоциируется с повышенной летальностью.

3. Вентилятор-ассоциированная пневмония и инфекция кровотока, вызванные грамотрицательными полирезистентными бактериями, являются распространенными инфекционными осложнениями у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и сопряжены с ростом внутрибольничной летальности. Мониторинг прокальцитонина должен регулярно проводиться для диагностики бактериальной инфекции.

4. Тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 у пациентов в ОРИТ сопровождается развитием высокой частоты тромбозов в системе глубоких и поверхностных вен нижних конечностей. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей должно рутинно проводиться всем больным при поступлении в ОРИТ и в динамике.

5. Проведение терапии холекальциферолом повышает уровень субпопуляции лимфоцитов и способствует снижению С-реактивного белка у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

6. У пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, которым проводится высокопоточная инсуффляция кислородом, использование ингаляционного сурфактанта должно рассматриваться в качестве компонента терапии легочного поражения.

7. Дексмететомидин может безопасно использоваться в ОРИТ у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология:

п.4. - механизмы развития, эпидемиология, диагностика и лечение синдромов критических состояний;

п.5. - разработка и совершенствование шкал, алгоритмов и программ для прогнозирования течения и исходов критических состояний;

п.10. - оказание анестезиолого-реанимационной помощи в условиях природных и техногенных катастроф, эпидемий и вооруженных конфликтов;

п.13. - методы и средства мониторинга, поддержания и протезирования жизнеобеспечивающих функций организма.

Степень достоверности и апробация результатов

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

X Балтийский форум "Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии" (2021 г.), на Школе Российского Общества Хирургов (Он-лайн, 2022 г.).

Апробация диссертации состоялась 6 июня 2023г на заседании ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России).

Внедрение результатов работы в практику

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

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

Личный вклад автора

Вклад автора диссертационной работы заключается в самостоятельном определении направления научной работы, формулировке цели, задач и плана исследования. Осуществляя лечебную деятельность, непосредственно принимал участие в практической реализации поставленных задач (набор пациентов, клиническое обследование, лечение пациентов, оценка результатов, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных

результатов, обсуждение результатов в научных публикациях и их внедрение в практику). Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Публикации по теме диссертации

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

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

В декабре 2019 г. в городе Ухань провинции Хубэй в Китае произошла вспышка острых атипичных респираторных инфекций. Вскоре было обнаружено, что возбудителем этих инфекций является коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2, SARS-CoV-2), а вызываемое им заболевание – новая коронавирусная инфекция (Coronavirus Disease 2019, COVID-19). Уже через месяц ситуация приобрела глобальный масштаб, и Всемирная организация здравоохранения анонсировала чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения международного значения, а спустя три месяца признала вспышку пандемией. Это стало свидетельством того, насколько серьезным был глобальный воздействие COVID-19.

Описание «портрета» пациентов с COVID-19 стало одной из первых задач в изучении болезни, поставленной перед специалистами всего мирового медицинского сообщества в период пандемии [9]. Несмотря на определенный опыт ведения пациентов с COVID-19, ученые всего мира до сих пор не нашли однозначного ответа на вопрос, какие пациенты находятся в группе риска развития тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания [74, 87, 277].

Общие патофизиологические процессы, лежащие в основе повреждающего действия вируса, к настоящему моменту достаточно хорошо изучены [227, 260]. На сегодняшний день очевидным является тот факт, что основными патогенетическими звеньями тяжелого течения COVID-19, наряду с прямым повреждением легочной ткани, являются гипериммунная реакция в ответ на вирусную инвазию, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляционный синдром, которые приводят к тяжелым нарушениям гомеостаза, распространенному

микрососудистому тромбозу, дыхательной недостаточности и тяжелой полиорганной дисфункции [227].

В клиническом спектре пациентов, инфицированных COVID-19, у части развивается вирусная пневмония с тяжелой гипоксемией и характерными легочными инфильтратами [93, 110] в наиболее тяжелых случаях развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [220, 277]. У некоторых больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями, поражаются также другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможно развитие сепсиса и септического шока [95, 122, 211].

Поражение легких является одним из самых частых проявлений тяжелого течения COVID-19. По результатам одного из первых исследований [73], проведенного в Китае, установлено, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 развилась дисфункция как минимум одного органа: у 67% пациентов развивался ОРДС, у 29% - острое повреждение почек (ОПП), у 23% - повреждение миокарда, у 29% - печеночная дисфункция. Высокая частота развития ОРДС выявлена и в других работах. По данным Huang С и соавт [277] частота ОРДС была 85%, а в исследовании Dreher М и соавт [251] достигала 100%. ОРДС является наиболее грозным осложнением COVID-19.

И, хотя поражение легких, вызванное SARS-CoV-2, соответствует берлинскому определению ОРДС [50], нужно отметить, что в патогенезе данного поражения играют роль несколько уникальных патофизиологических процессов, таких как нарушение функции эндотелия, внутрисосудистый тромбоз, развитие гипоксической легочной вазоконстрикции и избыточного притока крови к поврежденной легочной ткани [92].

COVID-19-ассоциированный ОРДС является специфическим заболеванием, отличительными клиническими признаками которого являются тяжелая гипоксемия, часто сопровождается нормальным комплайансом легких [88]. Такая комбинация почти никогда не наблюдается при тяжелом ОРДС другой этиологии. Пациенты SARS-CoV-2 с тяжелой гипоксемией, часто демонстрируют совершенно

различную клиническую картину дыхательной недостаточности (ДН). Некоторые пациенты имеют нормальную частоту дыхания в сочетании с «тихой» гипоксией, другие, наоборот, выраженную одышку с гипокапнией; у некоторых есть положительный ответ от поворота в прон-позиции или реакция на ингаляцию оксида азота, у других - нет. Эта возможная «многоликость» клинической картины является одной из отличительных черт течения ДН при SARS-CoV-2 [262].

По мнению L Gattinoni и соавт [91] такие различия в проявлениях COVID-19 обусловлены взаимодействием следующих факторов: 1) тяжестью инфекции, 2) реакцией организма на инфекцию с развитием иммунного ответа, 3) наличием сопутствующих заболеваний, 4) индивидуальной вентиляционной реакцией пациента на гипоксемию, 5) временем, прошедшим между началом заболевания и наблюдением в стационаре. Взаимодействие между этими факторами приводит к развитию определенных проявлений заболеваний в пределах двух основных «фенотипов»: тип L (Low - низкий), характеризующийся пониженной эластичностью, низкой массой легких и плохой рекрутабельностью; и тип H (high - высокий), характеризующийся высокой эластичностью, высокой массой легких и высокой рекрутируемостью (Рисунок 1).

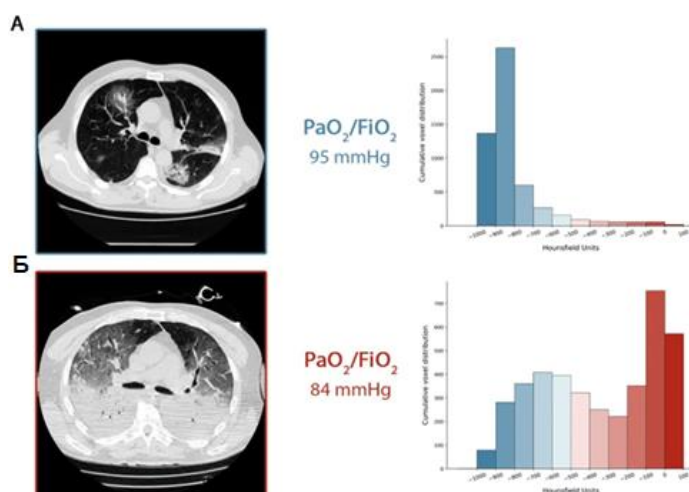


Рисунок 1 - Компьютерная томография легких и показали отношения P/F при поступлении (Рисунок А) у пациента с COVID-19 при спонтанном дыхании (тип L) и через 7 суток (Рисунок Б) при проведении неинвазивной ИВЛ (тип H) [91]

Развитие ОРДС у пациентов с COVID-19 ассоциируется с высокой летальностью и неблагоприятным прогнозом [3, 91]. По данным одного из проведенных мета-анализов из 4237 пациентов, госпитализированных с ОРДС, ассоциированных с COVID-19, умерли 3764 (88,8%) человек [262].

По данным другого мета-анализа [149] частота возникновения ОРДС у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в среднем составила 33%. При этом распространенность ОРДС могла различаться как между странами, так и между отдельными регионами одной страны. Например, распространенность ОРДС среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Италии, варьировала от 19% в Брешии до 68% в Милане [149]. В Германии, почти у половины пациентов, госпитализированных с COVID-19, развился ОРДС [251]. В Польше, Nowak et al. определили, что среди 169 госпитализированных с COVID-19 в период с марта по апрель 2020 г. почти у четверти развился ОРДС [72]. Частота развития ОРДС и влияние ее на летальность у пациентов в Российской Федерации не определена.

Одним из распространенных внелегочных симптомов тяжелых форм COVID-19 является острое почечное повреждение [177]. Хотя первоначальные исследования из Китая определили относительно низкую частоту поражения почек [69 - 72], последующие работы из США [211] и Европы [72] указывали на гораздо более высокую частоту ОПП, особенно в условиях интенсивной терапии. В большом многоцентровом когортном исследовании, в которое было включено 5449 пациентов с тяжелым COVID-19, было выявлено, что у 1993 (36,6%) пациентов развилась ОПП во время госпитализации и у 14,3% пациентов возникли показания для заместительной почечной терапии (ЗПТ) [40].

В исследовании, проведенном у 1603 пациентов, было выявлено, что у 21,0% пациентов при поступлении был повышен уровень креатинина в сыворотке крови, из них у 43,5% была предшествующая хроническая болезнь почек (ХБП) [42]. В другом исследовании [158], в которое вошли 777 пациентов, госпитализированных в Генуе, Италия, также выявлена высокая частота возникновения ОПП - 176 (22,6%). Нужно отметить, что у половины из этих пациентов - 79 (45%) наблюдалось острое ухудшение ранее существовавшей ХБП, а у 21 (12%)

пациентов потребовалась ЗПТ. Независимыми факторами риска для развития ОПП были наличие ХБП, повышенный уровень С-реактивного белка и потребность в искусственной вентиляции легких [158].

Летальность среди госпитализированных пациентов с ОПП, ассоциированным с COVID-19 (ОПП COVID-19), была выше, чем среди пациентов без поражения почек [191]. Как и во всех случаях ОПП в контексте полиорганной недостаточности, требующей госпитализации в ОРИТ, смертность среди пациентов, поступивших в ОРИТ с ОПП COVID-19, требующим заместительной почечной терапии, особенно высока [42]. Другие клинические и лабораторные проявления COVID-19 ОПН включают протеинурию, гематурию, электролитные нарушения, такие как гиперкалиемия, гипонатриемия, нарушение кислотно-щелочного баланса, а также метаболический ацидоз [42].

На фоне вирусной пневмонии SARS-COV-2, многие авторы описали высокую частоту развития различных сердечных осложнений: миокардит, острую сердечную недостаточность или ухудшение уже имеющейся, аритмии, повреждение и инфаркт миокарда [57, 184, 190]. По данным ретроспективного исследования, которое включало 187 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, выявлено, что у 27,8% пациентов было повреждение миокарда. В исследовании также было отмечено, что у пациентов с повышенным уровнем тропонина чаще возникали желудочковые аритмии, а также чаще возникали показания для проведения ИВЛ, чем пациенты с нормальным уровнем тропонина [128].

По данным китайских авторов 17% пациентов с COVID-19 имели повышенный уровень тропонина, увеличение которого ассоциировалось с более высокой частотой госпитализации в ОРИТ (31% против 4%) и смертностью (46% против 1%) [74, 277]. В мета-анализе, состоящем из 26 исследований и включающем 11 685 пациентов было выявлено, что повреждение миокарда, оцениваемое в основном по повышенному уровню тропонина и/или креатинкиназы МВ, присутствовало примерно у 20% госпитализированных пациентов (диапазон 5–68%) [41]. В мета-анализе 198 опубликованных исследований с участием 159 698

пациентов с COVID-19 сообщалось, что острое повреждение миокарда и имеющееся сердечно-сосудистое заболевание в значительной степени связаны с более высокой смертностью и госпитализацией в ОРИТ [65].

Несмотря на увеличение количества сообщений о частом развитии кардиальных осложнений, патофизиологические механизмы, связывающие повреждение миокарда с COVID-19, все еще изучаются. Некоторые предполагаемые механизмы включают выраженное системное воспаление и цитокиновый шторм, дыхательную недостаточность и гипоксемию, гиперкоагуляцию, приводящую к развитию коронарного тромбоза и прямое повреждение кардиомиоцитов вирусом [67, 84, 87].

В первых исследованиях, в которые были включены пациенты из Ухани, было выявлено, что примерно в половине наблюдений пациенты имели неврологические нарушения, которые затрагивали как центральную нервную систему (аносмия, судороги, инсульт, нарушение психического статуса), так и периферическую нервную систему (снижение мышечной силы, полинейропатия) [69, 72]. Последующие многоцентровые исследования [83, 189] показали, что энцефалопатия (31–42%) и инсульты (36–62%) составляли большую часть неврологических осложнений, связанных с COVID-19, и значительно реже возникали воспалительные поражения нервной системы - энцефалит (5–13%) и синдром Гийена-Барре (5–9%). Общая частота развития ишемического инсульта высока и, как правило, возникает у более молодых пациентов на фоне окклюзии крупных сосудов и сопровождается более высокой смертностью, чем у пациентов без COVID-19 [238]. Генез поражения ЦНС остается до конца не изученным и, по всей вероятности, является многофакторным [25].

Делирий и кома диагностируются более чем у 50% и 80% пациентов с COVID-19 соответственно, поступивших в ОРИТ. Частое использование седативных средств, в основном бензодиазепинов, было независимо связано с более высоким риском развития делирия [90]. Кроме этого, применение препаратов для седации и миорелаксации затрудняют диагностику неврологических нарушений. Возможно, что определенный процент данных осложнений остается не

диагностированным. Поэтому необходимы дальнейшие исследования данной темы. Нужно отметить, что после прекращения приема седативных препаратов у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вторичной по отношению к COVID-19, может наблюдаться длительный период нарушения состояния, которое может длиться от нескольких недель до полного выздоровления [216]. Поэтому выбор препаратов для седации у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ остается предметом дискуссии и дальнейших исследований.

На этапе госпитализации, помимо общеклинических показателей тяжести заболевания следует обращать внимание на лабораторные показатели, которые могут отражать тяжесть течения COVID-19 и являться прогностическими факторами исхода заболевания.

Одним из наиболее характерных лабораторных отклонений у пациентов с COVID-19 является лимфопения [69, 78, 277]. Точные механизмы лимфопении до конца не известны, однако было выдвинуто уже несколько гипотез, которые предполагали разрушение лимфоцитов, опосредованное через рецепторы ACE-2, прямую инвазию вируса, апоптоз лимфоцитов из-за провоспалительных цитокинов и возможную инвазию вируса в лимфатические органы [245]. Лимфопения больше выражена у пациентов с тяжелым течением болезни. По данным мета-анализа, в которое было включено 21 исследование, у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением болезни было отмечено повышение лейкоцитов и выраженное снижение количества лимфоцитов и тромбоцитов по сравнению с пациентами со среднетяжелым и легким течением COVID-19 [139].

В исследовании Wang S и соавт. [54] доказано, что снижение лимфоцитов в периферической крови менее $0,95 \times 10^9/\text{л}$ ассоциируется с высоким риском летального исхода у пациентов с COVID-19. (ОШ 7.27; 95% ДИ 1.10 – 48.25).

Wang Y и соавт. [78] определили, что у пациентов с летальным исходом в отличии от выживших пациентов, была глубокая лимфопения ($0,6 (0,4-0,7) \times 10^9/\text{л}$ и $1,0 (0,8-1,4) \times 10^9/\text{л}$, соответственно; $p = 0,001$).

Нужно отметить, что лимфопению как фактор риска неблагоприятного исхода выделяют и у пациентов в ОРИТ соматического профиля [24, 26, 205].

Ученые доказали, что лимфопения является фактором риска септического шока и 28-дневной летальности.

Другие лабораторные отклонения, которые часто определяются при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19, включают тромбоцитопению, лейкопению или лейкоцитоз, повышенные уровни скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), D-димер [278].

Было отмечено, что у пациентов с тяжелой пневмонией и сепсисом развиваются ряд нарушений коагуляционного звена гемостаза - повышение D-димера, снижение тромбина и активности антитромбина III [233]. Схожие нарушения возникают при COVID-19. У пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, Zhang L. и соавт. [97] выявили высокий уровень D-димера, и доказали, что его концентрация более 2 мкг/мл ассоциируется с повышенным риском летального исхода.

Повышение уровней воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ), ферритин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, TNF- α , IFN- γ является проявлением гипервоспалительной реакции или цитокинового шторма, потенциально фатального проявления COVID-19 [201, 281].

COVID-19 может вызывать повреждение печени, что приводит к повышению активности печеночных ферментов, таких как аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). По данным работы Ху L и соавт [169] распространенность печеночного повреждения, проявляющегося повышенными значениями АЛТ и АСТ у пациентов с COVID-19, составила 53%. Однако нужно отметить, что основные механизмы повреждения печени, связанного с COVID-19, до сих пор неясны.

COVID-19 может вызывать широкий спектр лабораторных отклонений, которые могут свидетельствовать о тяжести заболевания и риске неблагоприятных исходов. Однако клиницистам еще предстоит выяснить прогностическое значение данных нарушений у пациентов с COVID-19 и использовать их для оптимизации клинического ведения.

Тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 характеризуется возникновением полиорганной недостаточности. Оценка органной дисфункции с помощью шкал является важным объективным прогностическим инструментом для пациентов в критическом состоянии. Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) является принятым диагностическим инструментом у пациентов с сепсисом и отражает состояние и степень полиорганной дисфункции [11]. Хотя бактериальные инфекции обычно рассматриваются как основная причина сепсиса, пандемия COVID-19 продемонстрировала, что вирусная инфекция также вызывает «синдром сепсиса» [74, 233].

Так в работе китайских ученых [73], которые описали течение COVID-19 у 171 пациента, выявлено, что сепсис произошел почти у 40% взрослых с внебольничной пневмонией, вызванной вирусной инфекцией, и летальность составила 28,3%. При поступлении в стационар более чем у 70% пациентов количество лейкоцитов в крови было ниже $10,0 \times 10^9/\text{л}$, уровень прокальцитонина ниже 0,25 нг/мл и у этих пациентов не было обнаружено признаков бактериальной инфекции при госпитализации. Сепсис был частым осложнением, которое могло быть непосредственно вызвано инфекцией SARS-CoV-2, но авторы отмечают о необходимости дальнейших исследований для изучения патогенеза сепсиса при заболевании COVID-19.

Дифференциальная диагностика бактериального и вирусного сепсиса является крайне актуальной и обсуждаемой темой [160]. Некоторые авторы утверждают, что пациенты в тяжелом и критическом состоянии соответствуют диагностическим критериям сепсиса и септического шока в соответствии с Международным консенсусом по сепсису-3, и рекомендуют использовать термин «вирусный сепсис» вместо терминов «тяжелое и критическое течение», поскольку он более уместен [233].

Поэтому сепсис был распространенным осложнением, которое могло быть непосредственно вызвано инфекцией SARS-CoV-2 или присоединением

суперинфекции на фоне цитокин-упреждающей терапии и продолжительной госпитализации.

Результаты лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 остаются неудовлетворительными в мировой медицинской практике (Таблица 1).

Таблица 1 - Исходы у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, по данным исследований из разных стран

Исследование	Число пациентов	Летальность в ОРИТ	Летальность на ИВЛ	Неизвестный исход	Выписаны из ОРИТ
Ухань, Китай [Wang Y., 2020]	344	133 (38.7%)	97 (97.0%)	26 (7.6%)	185 (53.8%)
Нью-Йорк, США [Safiya R., 2020]	1151	553 (47,9%)	282 (25,4%)	278 (24,2%)	38 (3,3%)
Зеландия, Дания [Pedersen D., 2020]	17	7 (41.2%)	7 (41.2%)	6 (35.3%)	4 (23.5%)
Ломбардия, Италия [Grasselli G., 2020]	1591	405 (25.6%)	405 (35.2)	920 (58.2%)	256 (16.2%)
США, Вашингтон [Bhatraju G., 2020]	24	12 (50.0%)	12 (66.7%)	3 (12.5%)	9 (37.5%)
Витория, Испания [Barrasa H., 2020]	48	12 (50.0%)	12 (66.7%)	3 (12.5%)	9 (37.5%)

Продолжение Таблицы 1

Великобритания <i>[Annemarie B., 2020]</i>	3001	958 (32,0%)	618 (20,6%)	764 (25,3%)	826 (27,4%)
Онтарио, Канада <i>[236]</i>	1183	124 (10,5%)	287 (24,3%)	677 (57,2%)	95 (8,0%)

Летальность у пациентов с полиорганной недостаточностью достигает 40—90% [129, 254]. В связи с этим таргетное и динамическое изучение клинико-лабораторных характеристик пациентов с COVID-19 может быть полезным при выделении потенциальной группы риска тяжелого течения заболевания [21, 278]. Очевидно, что объединение усилий, увеличение количества проанализированных наблюдений, а также выявление новых предикторов тяжелого течения заболевания поможет добиться улучшения результатов лечения и снизить общую смертность в Российской Федерации.

1.2. Факторы риска неблагоприятного исхода у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Непредсказуемый сценарий первых волн пандемии привел к большим человеческим потерям и истощению ресурсов отделений интенсивной терапии в разных странах мира [151, 164, 257]. Поиск факторов риска неблагоприятного исхода пациентов с COVID-19 по-прежнему остается актуальной задачей на фоне волнообразного течения пандемии. Возможность четкой стратификации риска тяжелого течения заболевания могла бы способствовать целенаправленной профилактике и раннему лечению у пациентов группы риска.

Согласно недавним исследованиям, было доказано, что люди всех возрастов восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2, которая может привести к смертельным

осложнениям как у молодых пациентов, так и у пациентов старшего возраста [66, 75, 203]. Течение пандемии изменило первое впечатление “защищенности” молодых людей от тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19. И, хотя, в большей части исследований пожилой возраст выделен одним из главных предикторов тяжелого течения заболевания, безусловно необходимым является дальнейшее изучения особенностей течения болезни, выявление клинико-лабораторных отличий и определение факторов риска развития неблагоприятного исхода у пациентов различных возрастных групп.

Клинические особенности пожилых пациентов с COVID-19 значительно отличаются от таковых у более молодых пациентов [75]. Несмотря на огромное количество данных, причины, по которым пожилые люди подвергаются значительно повышенному риску тяжелого течения после инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2, до конца не ясны. Помимо физиологических изменений, связанных со старением, могут быть задействованы и другие факторы, включая возникновение мультиморбидности и снижение иммунной функции. Результаты работы Felsenstein S и соавт. определили, что молодые люди в отличие от пожилых людей больше подвержены различным вирусным инфекциям дыхательных путей, и более чем в 75% молодые люди уже заразились одной из сезонных коронавирусных инфекций в возрасте до 4 лет [130]. Более высокий титр антител к сезонному коронавирусу у молодых людей может элиминировать SARS-CoV-2 быстрее, чем у пожилых [239]. Принципиальные отличия были выявлены в различных возрастных группах в экспрессии ACE2. Экспрессия ACE2 была наиболее высокая у возрастных пациентов в сравнении с молодыми, и ассоциировалась с плохим клиническим исходом [239].

В представленных работах отмечается, что средний возраст пациентов с COVID-19 был 60-66 лет, и 67-70% этих пациентов были мужчинами. Нужно отметить, что к группе пожилого возраста относятся люди в возрасте 65 лет и старше [9, 223]. Однако в Японии, где продолжительность жизни и доля пожилого населения является более высокой, это определение было пересмотрено [225]. Благодаря достижениям в медицине и науке о здоровье продолжительность жизни

увеличилась во многих странах. Поэтому простой хронологический возраст является в какой-то степени ограниченным фактором риска неблагоприятного исхода, особенно в тех странах, где продолжительность жизни составляет около 80 лет и где постоянно увеличивается число активных и энергичных пожилых людей. В связи с этим еще до пандемии в Японии был введен термин «поздний пожилой» (англ. «late elderly») для обозначения новой возрастной группы людей - старше 75 лет [223]. По-видимому, другие факторы помимо хронологического возраста играют важную роль во влиянии на состояние здоровья и ожидаемую продолжительность жизни, а для определения биологических, функциональных, когнитивных и клинических аспектов пожилых людей требуется иной подход.

Ma Y. и соавт. предложили использовать вместо возраста, как прогностического фактора исхода, старческую астению (англ. «frailty» - синдром, при котором происходит значительное снижение функционального резерва и устойчивости органов и систем организма) [249]. В проведенном исследовании, включающем когорту пожилых пациентов с подтвержденной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, авторы продемонстрировали, что синдром старческой астении может быть мощным предиктором прогноза и исхода заболевания в отличие от сопутствующей патологии и хронологического возраста. Это может свидетельствовать о том, что концепция «frailty» включает важную информацию о глубинной уязвимости, которую возраст и сопутствующая патология не могут полностью объяснить.

Мужской пол как фактор риска неблагоприятного исхода отмечают в ряде исследований [9, 66]. При ретроспективном анализе клинической картины 1591 пациента с тяжелым течением COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии в Ломбардии, Италия, с лабораторно подтвержденным COVID-19 с 20 февраля по 18 марта 2020 года, авторы описывают, что большинство были пожилыми мужчинами, большая часть 99% (1287 из 1300 пациентов) нуждались в респираторной поддержке, включая эндотрахеальную интубацию и неинвазивную вентиляцию легких. По некоторым данным мужчины имеют высокий риск

неблагоприятного исхода от COVID-19 независимо от возраста, что снижает вероятность влияния гормонов на описанные исходы [66].

Авторы из Китая, Европейских стран, Соединенных Штатов Америки сходятся во мнении, что основными факторами, увеличивающими риск неблагоприятного прогноза, помимо пожилого возраста, являются предшествующие сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания, сахарный диабет и наличие ожирения [93, 109, 211, 228].

Нужно отметить, что почти каждый второй пациент с COVID-19 имел как минимум одно значимое сопутствующее заболевание [9, 195]. Системный обзор, включающий 178 пациента с COVID-19, показал, что количество случаев тяжелого течения болезни было значительно чаще у пациентов с сопутствующими заболеваниями, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний [78]. Артериальная гипертензия была наиболее частой сопутствующей патологией среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 (33,4%), за ней следовали диабет (14,4%) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) (10,4%) [7]. В исследовании N. Chen и соавт. было отмечено, что в ОРИТ количество госпитализированных пациентов с COVID-19 с сопутствующими заболеваниями вдвое превышало количество госпитализированных без наличия сопутствующих заболеваний [6].

Пациенты с ОРДС в сравнении с пациентами без ОРДС чаще имели артериальную гипертензию (АГ) (27,4% против 13,7%) и диабет (19,0% против 5,1%) [51]. Также авторы отмечают, что высокая температура тела (≥ 39 °C) была связана с более высокой вероятностью развития ОРДС и более низкой вероятностью смерти. Цитокиновый шторм, длительная персистенция вируса в организме и нарушение функции иммунной системы, обусловленной вирусом, играют ключевую роль в прогрессировании болезни [67].

Ученые показали, что более высокое количество CD3 и CD4 Т-клеток может защитить пациентов от развития ОРДС. Количество CD8 было значительно выше у выживших пациентов. Ученые отмечают важную роль CD4 и CD8 Т-клеток в вариантах течения пневмонии COVID-19 [150]. Вавилова Ю.Д. и соавт. определили, что распределение поверхностного маркера CD38 в подмножествах Т-

и NK-клеток на разных стадиях дифференцировки варьирует от тяжести COVID-19 и оценка уровня CD38⁺ Т-клеток при COVID-19 может иметь диагностическое значение [31].

При анализе данных КТ органов грудной клетки ученые отметили, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в патологический процесс было вовлечено больше легочной ткани, а также чаще отмечалось наличие плеврального выпота, чем в группе пациентов со средне-тяжелым течением болезни [277]. Плевральный выпот ассоциируется с плохим прогностическим показателем при любой системной вирусной инфекции, в том числе COVID-19.

Для отечественной медицины представляет интерес подробное описание клинико-лабораторной характеристики пациентов, госпитализированных в инфекционные стационары Российской Федерации. Выявление ранних предикторов летальности и других неблагоприятных исходов COVID-19 при поступлении в ОРИТ представляется важным, поскольку выделение группы риска может улучшить результаты лечения за счет оптимизации ведения больных и правильного распределения человеческих и технических ресурсов. Нужно отметить, что в литературе большинство работ посвящено предикторам госпитализации в ОРИТ, в то время как анализ данных реанимационных пациентов освещен недостаточно.

1.3. Особенности пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 первой и второй волн пандемии

При изучении инфекции необходимо учитывать волнообразное течение COVID-19 с эпизодами значимого увеличения и последующего снижения количества заболевших и умерших [134, 248].

Волны пандемии отличались особенностями течения [30, 79, 89]. По некоторым сообщениям [181] уровень смертности во время первой волны был выше по сравнению со второй волной. Это может быть связано с несколькими факторами. Во время первой волны вирус быстро распространился во многих

частях мира, часто в районах со слабой и не готовой к такой нагрузке инфраструктурой здравоохранения, а также с ограниченными ресурсами для диагностики и лечения COVID-19. Это привело к перегрузке систем здравоохранения и нехватке средств индивидуальной защиты (СИЗ), больничных коек и медицинского персонала, что, несомненно, влияло на смертность. Во время второй волны системы здравоохранения лучше были подготовлены благодаря улучшенным процессам тестирования, отслеживания контактов и изоляции, а также увеличению доступности СИЗ и других ресурсов. К тому же, к началу второй волны уже появилось более глубокое понимание патофизиологии воздействия вируса, проведены некоторые исследования по его лечению, а также отмечено повышение доступности вакцин.

Однако есть сообщения с противоположными результатами [180, 257], которые, наоборот, выявили более высокую смертность при второй волне. Авторы считают, что появление новых высококонтагиозных вариантов вируса способствовало увеличению смертности во время второй волны. Так, например, возникновение штамма В.1.1.7, впервые идентифицированного в Великобритании, который считается более опасным и потенциально более вирулентным, чем предыдущие штаммы, способствовало более широкому распространению инфекции во время второй волны [60, 246].

Важно отметить, что вторая волна привела к гораздо большему количеству случаев и госпитализаций, что создало значительную нагрузку на системы здравоохранения во всем мире [257]. В связи с этим было отмечено более выраженное истощение системы здравоохранения из-за того, что система не успела восстановиться после первой волны. Больницы были переполнены, а медицинские работники истощены, что могло привести к снижению качества медицинской помощи и повышению уровня смертности. Также нужно отметить факт, что многие люди игнорировали меры профилактики по распространению вируса, такие как ношение масок, практика социального дистанцирования и избегание больших собраний.

В исследовании, опубликованном в *The Lancet* в 2020 года [122], были проанализированы данные 99 пациентов, госпитализированных в стационар для пациентов с COVID-19 во время первой и второй волн пандемии. Вторая волна характеризовалась более молодым демографическим составом пациентов, меньшим количеством сопутствующих заболеваний, меньшими отклонениями лабораторных показателей при поступлении и более низким риском неблагоприятных исходов, включая внутрибольничную летальность (ОШ = 0,23, 99,5% ДИ = 0,17 - 0,30), проведение ИВЛ (ОШ = 0,70; 99,5% ДИ = 0,56 - 0,89), развитием острого повреждения почек (ОШ = 0,62; 99,5% ДИ = 0,54 - 0,71) и продолжительность пребывания в больнице (ОШ = 0,71; 99,5% ДИ = 0,60 - 0,85).

В работе авторов [282] из Бразилии были изучены данные 678 235 пациентов во время первой и второй волн пандемии COVID-19. Авторы выявили, что общий уровень госпитальной летальности увеличился с 34·81% в первой волну до 39·30% во вторую волну. Во второй волне было больше госпитализаций в ОРИТ, использование неинвазивной и инвазивной вентиляции и повышенная смертность в более молодых возрастных группах.

Схожие данные по летальности были выявлены в работе итальянских авторов. Meschiari M и соавт [132] изучили характеристики и прогноз 1472 пациентов с тяжелым течением COVID-19 в Италии во время первой (с 22 февраля – 31 мая 2020 г.) и второй (с 1 октября по 31 декабря 2020 г.) волн пандемии. Медиана возраста составила 70 лет (межквартильный интервал 56–80). 28-дневная летальность составила 20,0% (95% ДИ от 16,3 до 23,7) во время первой волны против 14,2% (95% ДИ от 12,0 до 16,3) во время второй волны ($p = 0,03$). После включения основных предикторов летального исхода в многопараметрическую регрессионную модель Кокса данные по-прежнему убедительно свидетельствовали о более низком уровне 28-дневной смертности во время второй волны ($aHR = 0,64$; 95% ДИ = 0,45-0,90, $p = 0,01$).

В отличие от предыдущих работ, французские авторы не выявили различий по летальности (50% против 52%, $p = 0,96$) и нахождению в ОРИТ (16 дней против 14 дней, $p = 0,88$) у пациентов с COVID-19 первой и второй волн. Анализ

выживаемости Каплана-Мейера также не показал существенной разницы в летальности между двумя волнами ($p = 0,90$, логарифмический ранговый критерий). Однако авторы отмечают, что пациенты второй волны меньше нуждались в ИВЛ, а также отмечали меньшую частоту тромботических осложнений в ОРИТ. Все пациенты, поступившие во время второй волны, получали глюкокортикоиды и тромбопрофилактику [79].

В исследовании из Индии отмечено, что во время первой волны госпитализация в ОРИТ потребовалась большему количеству пациентов, но потребность в ИВЛ и летальность пациентов второй волны имела значительно более высокие показатели (29,9 против 18,2%, $p < 0,001$) [257]. Авторы полагают, что характеристики и исходы тяжелобольных пациентов с COVID-19 изменились между первой и второй волнами пандемии в Индии, и подчеркивают необходимость постоянной оценки характеристик пациентов и адаптации стратегий ведения пациентов в ОРИТ.

Важно отметить, что первая и вторая волны COVID-19 имели свои особенности течения в зависимости от страны и региона. Принимая во внимание, что в РФ нет работ, которые бы провели сравнительную оценку пациентов с тяжелым течением COVID-19 двух волн, данная тема является актуальной для понимания возможных вариантов динамики вирусной пандемии.

1.4. Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

С самого начала пандемии появились сообщения о высокой частоте тромботических осложнений среди пациентов с COVID-19 [80, 143]. Описана различная локализация тромбозов, включая сосуды таких органов как в легкие, головной мозг, почки, печень, кишечник, сердце. Развитие данных осложнений может быть жизнеугрожающими и способствуют развитию неблагоприятных исходов у данной категории больных. По данным ряда исследований [46, 243, 258], пациенты, у которых течение COVID-19 осложнилось тромботическими

осложнениями, имели больший риск развития органной недостаточности, чаще нуждались в проведении ИВЛ, почечно заместительной терапии, дольше находились в ОРИТ и в стационаре, а также имели более высокий риск летального исхода в сравнении с пациентами без тромботических осложнений.

Патогенез при COVID-19 до конца не изучен, но предполагается, что он является мультифакторным [17, 170]. Одним из ключевых факторов, вызывающих гиперкоагуляцию при COVID-19 является цитокиновый шторм [112]. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов способствует активации и повышенной агрегации тромбоцитов. В частности, было показано, что интерлейкин (IL)-6 приводит к образованию тромбоцитов с заметно большей тромбогенной способностью, чем те, которые вырабатываются в невоспалительной среде [155]. Высвобождение катепсина G, сериновой протеазы, продуцируемой нейтрофилами, также активирует тромбоциты. Кроме этого, фактор некроза опухоли (TNF) и IL-6 повышают экспрессию тканевого фактора (TF) на поверхности моноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток [61]. Также TNF вызывает повышение уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), который, в свою очередь, ингибирует тканевой активатор плазминогена (tPA) [131]. Последующее снижение активности плазмина приводит к удлинению фибринолиза. Чрезмерная активация системы гемостаза ведет к повышению концентрации D-димера, фибриногена, удлинению протромбинового времени (ПВ).

Несмотря на множество публикаций о значимости D-димера у пациентов с COVID-19 [96, 97], использование его как прогностического фактора венозных и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов в ОРИТ имеет ряд ограничений [188, 231]. Роль других лабораторных маркеров повышенного риска ВТЭО у пациентов с COVID-19 изучена недостаточно [276]. В этой связи остается актуальным дальнейший поиск предикторов ВТЭО у пациентов с COVID-19 и определение их прогностической значимости.

Известно, что помимо инициации цитокинового шторма, SARS-CoV-2 напрямую проникает и повреждает эндотелиальные клетки, которые играют

ключевую роль в поддержании целостности кровеносных сосудов и предотвращении тромбообразования [119]. Эндотелиальная дисфункция и повреждение могут привести к протромботическому состоянию, характеризующемуся повышенной экспрессией тканевого фактора и снижением продукции антикоагулянтных факторов, таких как тромбомодулин и активированный протеин С [215]. При этом тема, посвященная изучению роли естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин, протеин С и протеин S, в развитии тромбозов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, в медицинской литературе раскрыта недостаточно.

По мнению ряда авторов [68, 199], важную роль в развитии гиперкоагуляции при COVID-19 играет активация системы комплемента. Предполагается, что мембрано-атакующие комплексы, также называемые терминальными комплексами комплемента C5b-9, являются конечной точкой сложного каскада последовательного расщепления и активации белков комплемента. Лизис и гибель клеток-хозяев способствует коагулопатии, инициируя образование микротромбов и высвобождение фактора фон Виллебранда (VWF), а также увеличивая активность тромбина. Другой механизм, с помощью которого активация комплемента способствует коагуляции, заключается в связывании C3b с рецептором CR1, присутствующим на мембране тромбоцитов. Связывание C3b запускает высвобождение короткоцепочечного полифосфата (polyP) из тромбоцитов, что индуцирует экспрессию TF. Компонент комплемента C5a также может способствовать дополнительной активации нейтрофилов [68]. Значимость системы комплемента в патогенез тромбозов требует дальнейшего изучения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Образование нейтрофильных внеклеточных ловушек качестве защитного механизма также способствует гиперкоагуляции при вирусной инфекции, включая SARS-CoV-2 [199]. Гистоны, основной компонент нейтрофильных внеклеточных ловушек, привлекают и связывают тромбоциты, что усиливает их агрегацию. Активация тромбоцитов в результате их связывания с гистонами вызывает экспрессию тканевого фактора. Тромбоцитопения при COVID-19 встречается

редко и, вероятно, связана с множеством факторов, включая опосредованное вирусом подавление тромбоцитов, образование аутоантител и активацию каскада коагуляции, что приводит к потреблению тромбоцитов [206].

Патогенез артериальных тромбозов при COVID-19 все еще не полностью исследован. Остается вопрос о том, используются ли одни и те же механизмы для образования венозных и артериальных тромбов. В исследовании Azouz E. [243] отмечается, что артериальные тромбы, извлеченные у пациентов с COVID-19 в ходе операции, в основном состояли из тромбоцитов. Эти результаты могут обосновать применение антиагрегантов в профилактике артериальных тромботических осложнений. Тем не менее, дополнительные исследования необходимы для подтверждения данной гипотезы.

У пациентов в ОРИТ дополнительно возникают факторы риска тромботических осложнений, из которых наиболее хорошо изученными являются гипоксия, применение ИВЛ, использование мышечных релаксантов и вазопрессоров [99, 81, 126]. Тем не менее, роль данных факторов у пациентов с COVID-19 еще находится в процессе изучения. Лабораторные проявления гиперкоагуляционного синдрома при COVID-19 могут быть схожими с отклонениями, при тромбоцитопенической пурпуре, гемолитико-уремическим синдромом или синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдроме) [53].

Использование антикоагулянтов входит в протокол лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 [47]. Основываясь на понимании патогенеза, но все еще не имея высокого уровня доказательности, многие эксперты рекомендуют использовать для профилактики тромбозов у пациентов с COVID-19 и высоким риском тромботических осложнений гепарина в промежуточных или лечебных дозах [46, 214]. Нужно отметить, что несмотря на антикоагулянтную терапию риск тромботических осложнений остается крайне высоким. По результатам работ из разных стран мира частота ВТЭО варьирует от 25% до 85% [80, 258, 259], а по некоторым данным может достигать 100% [143]. Такая выраженная разница в частоте тромботических осложнений может быть обусловлена, с одной стороны,

различными протоколами профилактики осложнений, с другой стороны, различными подходами к их диагностике. Более высокая частота тромбозов отмечается у пациентов в ОРИТ, где чаще всего рутинно проводится систематический скрининг с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) для выявления тромбоза глубоких вен (ТГВ). По данным систематического обзора, включающего 2928 пациентов ОРИТ, выявлено, что в тех исследованиях, в которых применяли систематический скрининг тромбозов вен нижних конечностей с помощью дуплексного сканирования, фиксируется значительно более высокая частота венозных тромбозов по сравнению с теми исследованиями, в которых диагностика основывалась только на клинической картине (56,3% по сравнению с 11,0%, $p < 0,001$) [259]. Нужно отметить, что частота артериальных тромбозов, включая тромбозы в церебральных, коронарных и мезентериальных сосудах, а также в артериях нижних конечностей, безусловно значительно меньше, чем частота венозных тромбозов. Тем не менее, данные осложнения требуют большего внимания, так как они менее изучены у пациентов в ОРИТ, чем венозные тромбозы, и чаще приводят к инвалидизации и неблагоприятному исходу у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [243].

Назначение антикоагулянтов, особенно в лечебных дозах имеет и обратную сторону - геморрагические осложнения, которые до настоящего момента изучены недостаточно. В литературе присутствует значительно меньшее количество работ, посвященных геморрагическим осложнениям. По данным исследований [80, 144] частота кровотечений у пациентов с COVID-19 варьирует от 0 до 7,5%. Очевидно, что частота геморрагических осложнений увеличивается у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, которые получают лечение в ОРИТ. Известно, что проведение инвазивных процедур (катетеризации центральных сосудов) и экстракорпоральных методов (ЭКМО, гемодиализ/ гемодиафильтрация) лечения является независимыми факторами риска кровотечений [22, 81, 156]. Развития почечной и печеночной недостаточности также может приводить к нарушению системы гемостаза, развитию гипокоагуляции [226]. У крайне тяжелых пациентов возможно развитие ДВС-синдром и кровотечений [53].

В исследовании Pavlov V. и соавт. [94]. отмечено, что у 18% пациентов, поступивших в ОРИТ с COVID-19, наблюдался эпизод массивного кровотечения, сопровождающийся снижением гемоглобина на 20 г/л или возникающим в жизненно важных органах. Наиболее частой локализацией кровотечения было кровоизлияние в мозг, фактором риска которого был пожилой возраст и тромбоцитопения. Частота кровоизлияний в мозг у людей с COVID-19 составляет 0,6 случаев на 100 пациентов, а уровень смертности составит 45,7%, что свидетельствует о редком, но клинически значимом событии [140]. Другим геморрагическим осложнением является кровоизлияние в надпочечник с развитием надпочечниковой недостаточности [175]. Механизм этого состояния заключается в увеличении кровотока и снижении венозного возврата, что приводит к тромбозу и кровотечению. В литературе также описаны случаи желудочно-кишечных кровотечений [250]. Кровоизлияния в мягкие ткани, мышцы и забрюшинное пространство описаны в единичных работах как клинические случаи, но связаны с высокой смертностью. Чаще всего кровотечения возникали из бедренной артерии, эпигастральной артерии и верхней грудной артерии [29, 175] и были связаны с перенесенной травмой [235].

По данным ряда работ выявлено, что массивные кровотечения обычно возникает между второй и третьей неделями после госпитализации, в то время как тромботические осложнения чаще наблюдаются в первую неделю [174]. Авторы предполагают, что, когда стадия гипервоспаления регрессирует, и уровень D-димера и фибриногена снижаются, риск кровотечения может увеличиться на фоне антикоагулянтной терапии. Однако это требует дальнейшего изучения и анализа.

Таким образом, в настоящее время существует необходимость в понимании причин, частоты развития, возможностей профилактики и влияния на исход тромботических и геморрагических осложнений, связанных с коагулопатией при COVID-19.

1.5. Внутрибольничная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Проблема нозокомиальной инфекции у пациентов ОРИТ является одной из важных проблем, ассоциированной с повышенной летальностью. Инфекция чаще развивается в среднем через неделю пребывания в ОРИТ и значительно увеличивает продолжительность госпитализации [194, 268]. В этом контексте меры по снижению риска бактериальной инфекции имеют основополагающее значение для оказания надлежащей помощи и снижению общей смертности.

В литературе описаны распространенность, факторы риска развития внутрибольничной инфекции и ее влияние на прогноз у пациентов с различными нозологиями в ОРИТ. Так по данным К. Cheng и соавт [45] факторами риска развития штаммов с резистентностью являются: ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, диализ, катетеризация мочевого пузыря, внелегочная инфекция и применение противомикробной терапии в течение последних 10 дней до постановки диагноза внутрибольничной пневмонии. Авторы выявили, что 42,1% пациентов в ОРИТ были инфицированы штаммами с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Летальность у этих пациентов составила около 50,0%.

В другое исследование [147] авторов из Сербии были включены 355 пациентов ОРИТ с различными диагнозами, и внутрибольничные инфекции были диагностированы у 32,7% пациентов. Предикторами развития внутрибольничных инфекций были вирусные инфекции центральной нервной системы (ЦНС) и инвазивные устройства — мочевые и центральные венозные катетеры, а также назогастральные зонды. Сахарный диабет и интубация трахеи были определены как предикторы, ассоциированные с высоким риском летальности у пациентов, перенесших внутрибольничные инфекции.

Пандемия COVID-19 еще раз подчеркнула важность профилактики внутрибольничных инфекций, особенно у пациентов ОРИТ с тяжелой формой COVID-19. Эта категория пациентов наиболее восприимчива к вторичной

инфекции из-за множества факторов риска. Во-первых, у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 возникает тяжелая лимфопения, что может привести к нарушению регуляции иммунного ответа и снижению резистентности организма к различным инфекциям [59, 124]. Во-вторых, многим пациентам с COVID-19 требуются инвазивные процедуры, такие как интубация трахеи или катетеризация центральных вен, которые могут привести к попаданию бактерий в кровотоки [268]. Уже в первых публикациях была описана высокая частота пациентов с дыхательной недостаточностью, которым необходима была ИВЛ [74]. В-третьих, использование антибиотиков широкого спектра действия может изменить нормальную бактериальную флору, делая пациентов более восприимчивыми к инфекциям, вызванным устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами [98].

Дополнительно, сопутствующая патология пациентов с тяжелым течением COVID-19 на момент госпитализации вносит свою негативную лепту в прогноз заболевания [59, 163, 212]. Немаловажен и тот факт, что большинству больных с тяжелой степенью дыхательной недостаточности в условиях ОРИТ требуется постельный режим, а длительная гиподинамия является причиной синдрома, приобретенной в ОРИТ слабости, проявляющийся в том числе генерализованной симметричной слабостью респираторных мышц, мышц конечностей и затрудняет отлучение пациентов от искусственной вентиляции легких [28, 229].

Предикторами развития внутрибольничной инфекции у пациентов в отделении интенсивной терапии, и как следствие тяжести состояния также является гипериммунная воспалительная реакция при COVID-19 и более высокие уровни лейкоцитов и прокальцитонина в плазме крови [45].

Кроме этого, применение патогенетической иммуносупрессивной терапии может способствовать развитию внутрибольничной инфекции и увеличению дней, проведенных в ОРИТ [71, 279]. Результаты исходов и побочных эффектов терапии глюкокортикостероидами, генно-инженерных биологических препаратов, таких как тоцилизумаб и олокизумаб, только сейчас начинают появляться после того, как эти методы лечения стали широко применяться в разгар пандемии [148, 261].

Важность стратификации с учетом количества и тяжести факторов риска, связанных с вероятностью суперинфекции, не вызывает сомнений. Исходя из этого, может быть установлен ряд клинических условий для раннего выявления пациентов с наибольшей вероятностью развития суперинфекций на протяжении всего их пребывания в больнице, что позволит снизить летальные исходы, осложнения и различные последствия суперинфекции.

Данные о суперинфекции у пациентов в ОРИТ во время пандемии в литературе описаны недостаточно, и совсем не изучены в российских стационарах у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 [18]. По результатам единичных публикаций частота суперинфекции у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 варьирует от 3,6 до 24% [163, 212].

Так в ретроспективном одноцентровом исследовании "случай-контроль" [193], в которое было включено 140 пациентов с тяжелой формой COVID-19, оценили эпидемиологические, клинические и микробиологические особенности, а также исход инфекций, возникших в ОРИТ. У 57 пациентов (40,7%) во время пребывания в ОРИТ развилась бактериальная или грибковая внутрибольничная инфекция в среднем через 9 дней после поступления. Был зарегистрирован 91 эпизод инфекции: наиболее частыми были первичные (31%) и ассоциированные с центральным венозным катетером инфекции кровотока (25%), за которыми следовали пневмония (23%), трахеобронхит (10%) и инфекция мочевыводящих путей (8%), вызванные широким спектром грамположительных (55%) и грамотрицательных бактерий (30%), а также грибковой флорой (15%). В 60% случаев инфекция приводила к септическому шоку и значительным увеличением показателя SOFA. Общая летальность в отделении интенсивной терапии составила 36%

При изучении суперинфекций у пациентов с COVID-19, нуждающихся в ИВЛ, было выявлено, что ее распространенность составила 21,7% [194]. Преимущественно это были вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) и инфекции кровотока (ИК). Наиболее распространенными возбудителями ВАП были *Pseudomonas aeruginosa* (34,7%) и *Stenotrophomonas maltophilia* (18,7%). ИК

чаще были вызваны метициллинрезистентным эпидермальным стафилококком (14,0%), различными видами энтерококков (10,5%) и стрептококков (3,5%). Грибковые инфекции имели место в около 30% наблюдений (*Candida albicans*, *C. nonalbicans*). Развитие бактериальных инфекций было ассоциировано с увеличением времени пребывания в ОРИТ и 28-дневной летальностью.

Ученые отмечают, что септический шок и острое повреждение почек являются предикторами смерти в ОРИТ у пациентов с диагнозом COVID-19 с уровнем летальности около 60% [77].

Высокая частота суперинфекции была определена в исследовании, включающем 399 пациентов с диагнозом COVID-19 [194]. Авторы выявили, что бактериальная суперинфекция была выявлена у 49,6% пациентов, материалом для бактериологического исследования был аспират из трахеи. При этом было выявлено 16 различных видов бактерий, причем наиболее частыми были *Klebsiella pneumoniae* и *oxytoca*, а также золотистый стафилококк, и не было обнаружено ни одного случая грибковой суперинфекции. Клиническими состояниями и факторами, которые увеличивали риск развития бактериальной суперинфекции, были острая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, пребывание в больнице ≥ 8 дней, нахождение в ОРИТ, применение стероидов и искусственной вентиляции легких. Авторы описывают, что большинство пациентов (62,7%) получали антибиотики в течение одной недели, 60,3% в качестве монотерапии, причем чаще всего назначался ампициллин/сульбактам (56,4%), за которым следовали пиперациллин/тазобактам (29,9%), меропенем (18,6%), цiproфлоксацин (16,7%) и цефтриаксон (15,2%). При обсуждении авторы считают, что антибиотикотерапия не всегда была оправдана в начале госпитализации, и поэтому необходимо проведение дальнейших исследований по поводу применения антибиотиков у пациентов с COVID-19, чтобы предотвратить увеличение необоснованного использования данных препаратов и рост резистентности внутрибольничной микробиоты.

Это же подтверждается в исследовании [233], где пациенты, поступившие в критическом состоянии в ОРИТ, при первичной оценке клинического состояния

соответствовали диагностическим критериям сепсиса и септического шока, но инфекция SARS-CoV-2, была единственной причиной у большинства из них. Посевы образцов крови и мокроты из нижних дыхательных путей оказались отрицательными на бактерии и грибки у 76% пациентов с сепсисом в когорте COVID-19. Следовательно, «вирусный сепсис» было бы более точным для описания клинических проявлений тяжелых или находящихся в критическом состоянии пациентов с COVID-19. Поэтому, понимание механизма вирусного сепсиса при COVID-19 является гарантией улучшения клинической помощи этим пациентам.

Тема назначения антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 является крайне важной и требует дальнейшего изучения. Согласно первым Российским рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с COVID-19 [11] было рекомендовано назначение эмпирической антибактериальной терапий. Такой подход мог основываться на результатах работ у пациентов с другой респираторной вирусной инфекцией, такой как грипп, когда коинфекция была достаточно частым событием [210, 232]. Также тяжелое течение COVID-19 может имитировать бактериальный сепсис, что, безусловно, побуждало врачей к назначению антибактериальной терапии [242].

Внутрибольничная суперинфекция у пациентов в ОРИТ представлена ВАП, трахеобронхитом/внутрибольничной пневмонией, ИК, мочевой инфекций. Данные по структуре инфекции у пациентов с COVID-19 продолжают поступать и изучаться. По результатам работы французских ученых, проведенной у реанимационных пациентов с дыхательной недостаточностью, обусловленной COVID-19, отмечено, что значительная частота суперинфекции была представлена поздней ВАП [59]. Подчеркивается важность проведения регулярного бактериологического исследования мокроты для диагностики бактериальной пневмонии и, следовательно, проведения антимикробной терапии на основе бактериальных культур. При проведении бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) примерно только у 40% пациентов регистрируются положительные бактериальные посевы. Около 20% бактериальных пневмоний были классифицированы как

внебольничные, 5% - внутрибольничные и 75% - ранние и поздние ВАП. При ранних ВАП бактериальными патогенами были в основном грамположительные бактерии и 67% были чувствительны к пиперациллину-тазобактаму, цефотаксиму, цефепиму и меропенему. И наоборот, при поздних ВАП большинство бактериальных патогенов были грамотрицательными бактериями, включая 8 неферментирующих палочек и 4 энтеробактерии. Среди грамотрицательных бактерий, вызывающих ВАП с поздним началом, 8%, 43%, 58%, и 83% были чувствительны к цефотаксиму, пиперациллину-тазобактаму, цефепиму и меропенему, соответственно. Распространенность суперинфекции у пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в инфекционные стационары РФ, не изучена и является темой дальнейших исследований.

Несмотря на то, что пациенты с COVID-19 имеют множество факторов риска для развития ИК, в литературе опубликовано немного работ, в которых была изучена частота и риск возникновения ИК у пациентов с COVID-19 в ОРИТ. В ретроспективном одноцентровом исследовании, проведенном Giacobbе D.R и соавторами, была определена высокая частота ИК и совокупный риск развития ИК увеличивался по мере пребывания в ОРИТ: 45 эпизодов ИК были зарегистрированы у 31 пациента, с частотой 47 эпизодов на 1000 пациентов-дней [62]. Наиболее частыми возбудителями ИК, приобретенного в ОРИТ, были *S. epidermidis* и *S. saprophyticus* (24%), за которыми следовали *Enterococcus faecalis* (18%) и *Staphylococcus aureus* (13%). Предполагаемый совокупный риск развития, по крайней мере, одного эпизода ИК в отделении интенсивной терапии, составил 25% после 15 дней нахождения в ОРИТ и превышал 50% после 30 дней.

Распространение штаммов бактерий с множественной резистентностью к большинству антибиотиков являются особо актуальной и тревожной проблемой в период пандемии. Авторы подчеркивают важность проблемы суперинфекцией у пациентов с COVID-19, вызванной *Acinetobacter baumannii* и *Staphylococcus aureus* из-за устойчивости ко многим антибиотикам и развития высокой летальности у таких пациентов [59].

У пациентов с COVID-19 ко-инфекция и суперинфекция чаще представлена бактериальной инфекцией, однако появляется все больше доказательств того, что пациенты могут подвергаться повышенному риску развития грибковых инфекций. По данным исследований [124, 187] у пациентов с COVID-19 чаще всего возникали несколько типов грибковых инфекций, включая инвазивный аспергиллез, кандидемию и мукормикоз. Это, вероятно, связано с комбинацией факторов риска, включающих использование антибиотиков широкого спектра действия и иммунодепрессантов, а также лежащую в основе патогенеза заболевания воспалительную реакцию и повреждение тканей, вызванное самим вирусом [59, 194].

По данным проспективного исследования, опубликованном в *BMJ Infectious Diseases* в 2023 году, определено, что грибковая ко-инфекция была диагностирована у 32,8% пациентов, госпитализированных в ОРИТ [187]. *Candida albicans* была наиболее часто выделяемым возбудителем (24,1%), за ней следовали плесневые грибы, включая *Aspergillus* (4,3%) и мукормикоз (1,97%). Диагнозом других редких грибов был установлен у 2,4%. Декомпенсированный сахарный диабет, длительные или высокие дозы стероидов и множественные сопутствующие заболевания были возможными факторами риска грибковой коинфекции.

В другом исследовании была определена частота инвазивного аспергиллеза легких среди пациентов с критическим COVID-19, которым проводилась ИВЛ. Материалом исследования служил БАЛ [124]. Авторы диагностировали аспергиллез легких у 27,7% пациентов в среднем через 4 дня после поступления в ОРИТ. По данным авторов аспергиллез ассоциировался с более высокой 30-дневной летальностью по сравнению с пациентами, у которых не было критериев аспергиллеза (44% против 19%, $p = 0,001$). Среди пациентов с аспергиллезом, получавших лечение вориконазолом наблюдалась тенденция к снижению смертности (46% против 59%; $p = 0,30$).

Профилактика грибковых инфекций у пациентов с COVID-19 требует многогранного подхода, включая надлежащее использование антибиотиков и противогрибковой терапии, а также методы профилактики и контроля инфекций,

связанных с оказанием медицинской помощи. Врачам необходимо иметь особую настороженность в отношении развития грибковых инфекций у пациентов с COVID-19, особенно у тех, кто находится в критическом состоянии или имеет другие факторы риска, такие как диабет, рак или иммуносупрессия.

Знание местной бактериальной флоры в ОРИТ важно по нескольким причинам. Прежде всего, это возможность сделать правильный выбор противомикробной терапии, который имеет жизненно важное значение, так как несвоевременное назначение адекватной антибактериальной терапии увеличивает риск летального исхода. Знание чувствительности локальной микрофлоры позволяет эффективно проводить терапию даже в случаях полирезистентных штаммов микроорганизмов. Появляющиеся новые штаммы COVID-19 могут иметь иную динамику передачи и вирулентность по сравнению с исходным штаммом.

Для отечественной медицины крайне важным является проведение дополнительных исследований по изучению внутрибольничных инфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ, что позволит разработать более эффективные стратегии инфекционной профилактики и улучшить результаты лечения пациентов.

1.6. Адьювантная терапия у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

1.6.1. Применение препаратов витамина D

Тяжелое течение COVID-19 сопровождается значительным нарушением врожденного и адаптивного иммунитета, интенсивной воспалительной реакцией и высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов [192]. У пациентов развивается лимфопения, выражающаяся в уменьшении числа Т-клеток, естественных киллеров Т-клеток (НКТ-клеток) и естественных киллеров (НК-клеток), а также иногда в снижении числа В-клеток и повышенном соотношении

нейтрофилов к лимфоцитам (НЛС) [82, 139]. НК-клетки представляют собой неспецифическую клеточную составляющую немедленного врожденного иммунитета, ответственную в первую очередь за контроль острой фазы виремии [Mazzoni A. и др., 2020; 178]. Однако ответы Т-клеток играют ключевую роль в долгосрочном прогнозе. НКТ-клетки представляют собой уникальную субпопуляцию, обладающую общими характеристиками как с НК-клетками, так и с Т-клетками, что делает их важными из-за их участия в защите организма от различных вирусных инфекций, способствуя как врожденному, так и адаптивному иммунному ответу [82]. Было установлено, что снижение уровня лимфоцитов является значимым предиктором тяжелого течения заболевания и смертности у пациентов с COVID-19 [153]. В свете отсутствия эффективных методов лечения COVID-19 ученые активно ищут новые стратегии для снижения заболеваемости, прогрессии и летальности. В этом контексте применение витамина D для лечения пациентов с COVID-19 обсуждается с самого начала пандемии и остается предметом дальнейших исследований [274].

Полученные в ходе исследований результаты, касающиеся влияния витамина D на уменьшение риска острых вирусных респираторных инфекций, а также его воздействие на клеточный и гуморальный иммунитет, активацию генов витамин-D-зависимых антимикробных пептидов и стимуляцию производства антиоксидантов, позволяют предполагать его положительное воздействие и у пациентов с COVID-19 [43]. Кроме того, ряд исследований указывает на связь дефицита витамина D с повышенным риском развития заболеваний легких, таких как грипп, респираторный синцитиальный вирус, туберкулез [121]. Исследования последних лет выявили такую же взаимосвязь и у пациентов с COVID-19: низкие концентрации сывороточного 25 (ОН) D ассоциируются с повышенной восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 [38, 196], тяжелым течением COVID-19 и плохим прогнозом среди пациентов с COVID-19 [3, 64, 172].

Известно, что биологическая роль витамина D не ограничивается только лишь его участием в фосфорно-кальциевом обмене. Научные исследования последних десятилетий существенно расширили наши представления о роли витамина D в

регуляции врожденного и приобретенного иммунитета [208, 272]. Витамин D оказывает важное иммуномодулирующее действие благодаря широкому спектру действия на метаболизм и активность макрофагов, Т-клеток и В-клеток [145]. Известно, что витамин D снижает уровень провоспалительных цитокинов и модулирует пролиферацию Т-клеток. Он также стимулирует выработку различных противомикробных и противовирусных пептидов [141]. Экспрессия рецептора витамина D и ферментов, метаболизирующих витамин D3 (CYP27B1 и др.) в моноцитах, макрофагах, NK-клетках, NKT-клетках, В-клетках и Т-клетках предполагает, что эти иммунные клетки могут продуцировать и использовать активные форма витамина, 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)₂D], для поддержания и активации клеточного иммунитета [116, 275].

Ряд исследований выявили протективное действие витамина D при ОРДС - грозном осложнении COVID-19 [267, 269, 270]. J. Kong и соавт. обнаружили, что применение витамина D снижает степень липополисахарид-индуцированного повреждения легких путем блокирования передачи сигнала по ангиотензин (Ang)-2-тирозинкиназным рецепторам (TIE)-2 и ренин-ангиотензиновым рецепторам [267]. Отмечено, что кальцитриол может проявлять защитное действие при остром повреждении легких путем моделирования экспрессии компонентов ренин-ангиотензиновой системы легких, включая ангиотензин конвертирующий фермент 2 (ACE2), ренин и ангиотензин II [269].

Кроме того, показана защитная роль витамина D при сепсисе, который является одним из проявлений и осложнений SAR-COV2 [141, 271, 208]. Во время сепсиса происходит повреждение эпителиального барьера, которое приводит бактериальной транслокации. 1,25 (OH)₂D стимулирует экспрессию белков плотного соединения (tight junction proteins) и, как результат, защищает эпителиальный барьер и позволяет предотвратить развитие капиллярной утечки при сепсисе [208]. Путем стимуляции синтеза D-зависимых антимикробных пептидов, кателицидина и дефензина, обладающих активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, грибов, оболочечных и

безоболочечных вирусов, витамин D помогает снизить микробную нагрузку у пациентов с сепсисом [141].

Ряд исследований, проведенных у пациентов в отделении реанимации, продемонстрировали, что дефицит витамина D ассоциируется с риском развития неблагоприятных исходов таких как смерть, сепсис, органная недостаточность, увеличением частоты вентилятор-ассоциированной пневмонией и длительностью ИВЛ [217].

Распространенность гиповитаминоза D в Российской Федерации у пациентов с COVID-19 изучено недостаточно [8], и совсем не изучена у пациентов в ОРИТ [23]. В связи с этим актуальным представляется изучение распространенности гиповитаминоза D у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и определение взаимосвязи статуса витамина D с исходом болезни.

Важным направлением является изучение эффективности терапии витамином D3 в качестве адъювантной терапии COVID-19 у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением болезни.

1.6.2. Применение дексмедетомидина при лечении пациентов с COVID-19

Дексмедетомидин - это селективный агонист α_2 -адренорецепторов с разнообразным фармакологическим действием. Основным назначением этого препарата является проведение седации у пациентов. В дополнение к своим седативным свойствам было выявлено, что дексмедетомидин обладает противовоспалительным действием, органопротективным и антиоксидативным действием, снижает частоту развития делирия и обладает анальгетическим действием [104, 107, 200, 218]. Данные механизмы действия дексмедетомидина позволяют его рассматривать в рамках адъювантной терапии у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ [237].

Чрезмерное воспаление является ключевым патогенетическим звеном не только при COVID-19, но и при других патологиях у пациентов в ОРИТ, включая ОРДС, сепсис и синдром полиорганной дисфункции (СПОН). В экспериментальных работах было обнаружено, что дексмететомидин обладает противовоспалительными свойствами, которые могут уменьшить данные осложнения [218, 247].

Одним из способов проявления противовоспалительного действия дексмететомидина является снижение выработки провоспалительных цитокинов, которые являются сигнальными молекулами, способствующими развитию воспаления в организме. В исследовании, опубликованном в журнале *Scientific Report* (Nature), отмечено, что дексмететомидин снижает уровни провоспалительных цитокинов у пациентов в периоперационном периоде, включая фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), ИЛ-8, ИЛ-6 [103]. Схожие результаты были получены у пациентов с сепсисом, которые нуждались в ИВЛ в условиях ОРИТ [114]. Авторы определили, что введение дексмететомидина в рамках седации приводило к снижению концентрации СРБ и прокальцитонина.

Кроме этого обнаружено, что дексмететомидин обладает антиоксидантными свойствами, которые могут уменьшить оксидативный стресс и воспаление в организме. В нескольких исследованиях, было доказано, что дексмететомидин снижает оксидативный стресс и воспаление у пациентов в периоперационном периоде [102]. Влияние дексмететомидина на маркеры воспаления и оксидативный стресс у пациентов с COVID-19 в настоящее время не изучено.

В экспериментальных и клинических работах было выявлено, что дексмететомидин обладает цитопротекторными свойствами [108, 209]. Предполагается, что эти свойства связаны со способностью препарата уменьшать воспаление, окислительный стресс и апоптоз. Один из механизмов, посредством которого дексмететомидин оказывает цитопротекторное действие, заключается в активации альфа-2-адренорецепторов в центральной нервной системе (ЦНС). Активация этих рецепторов уменьшает высвобождение норадреналина, что, в свою очередь, уменьшает высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как

ФНО- α и интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β). Это уменьшает воспаление и связанное с ним повреждение тканей.

Кроме воздействия на ЦНС дексмедетомидин оказывает прямое цитопротекторное действие на различные органы и ткани. Например, в экспериментальных моделях острого повреждения почек было выявлено, что дексмедетомидин уменьшает воспаление, окислительный стресс и апоптоз в ткани почек [108]. В работах на животных моделях с инфарктом миокарда было обнаружено, что дексмедетомидин уменьшает размер инфаркта и улучшает сердечную функцию за счет уменьшения апоптоза и воспаления [209]. В других исследованиях изучено протективное действие препарата на легкие, и было определено, что дексмедетомидин уменьшает воспаление в ткани легких, окислительный стресс и апоптоз в альвеолоцитах [103]. Защитное действие препарата при ишемии и реперфузии кишечника доказано в экспериментальных работах на животных [101].

Нужно отметить, что кроме противовоспалительного и цитопротективного действия, отмечено, что дексмедетомидин снижает частоту делирия у пациентов в отделении интенсивной терапии [105, 113, 204]. Делирий является частым осложнением у пациентов в критическом состоянии и ассоциируется с повышенной летальностью и продолжительностью пребывания в ОРИТ [100, 105].

Pandharipande P. P. и соавт. провели рандомизированное контролируемое исследование, целью которого было изучение частоты делирия у пациентов на ИВЛ, которым проводилась седация дексмедетомидином и лоразепамом [115]. Авторы выявили, что у пациентов, получавших дексмедетомидин, проводили больше дней без делирия (9 дней против 7 дней, $p = 0,09$) по сравнению с пациентами, получившими лоразепам. У пациентов в группе дексмедетомидина была больше продолжительность дней без ИВЛ (22 дня против 18 дней; $p = 0,22$) и меньше летальность (17% против 27%; $p = 0,18$) по сравнению с группой лоразепама.

В другом исследовании, опубликованном в журнале *British Journal of Anaesthesia*, было обнаружено, что дексмедетомидин не оказывал существенного

влияния на продолжительность пребывания в ОРИТ по сравнению с пропофолом, но значительно уменьшал продолжительность ИВЛ и риск делирия у кардиохирургических пациентов [198]. Также было отмечено, что введение дексмететомидина увеличило риск брадикардии среди подгрупп пациентов ОРИТ.

Одна из причин, по которой дексмететомидин способствует профилактике и купированию делирия, заключается в том, что он обладает уникальным фармакологическим профилем. В отличие от других седативных средств, дексмететомидин не подавляет активность центральной нервной системы (ЦНС), а избирательно активирует альфа-2-адренорецепторы в ЦНС, что приводит к седации и обезболиванию, не вызывая угнетения дыхания или ухудшения психического статуса [117].

Учитывая совокупность противовоспалительных и цитопротективных свойств, а также седативных и анальгетических свойств, профилактику делирия и отсутствие угнетения дыхания дексмететомидин кажется перспективным лекарством для пациентов с тяжелым течением COVID-19, так как способствует повышению приверженности пациентов к лечению (прежде всего неинвазивной вентиляции легких и лечебному позиционированию) и может уменьшить воспаление и повреждение органов опосредованное SARS-CoV-2. Однако теоретическая польза многих препаратов при лечении COVID-19 требует подтверждения на практике, именно у данной категории пациентов, поэтому необходимы дальнейшие исследования для оценки возможной эффективности дексмететомидина как терапевтического адъюванта у пациентов с COVID-19.

1.6.3. Применение препаратов сурфактанта при лечении пациентов с COVID-19

Пандемия COVID-19, приведшая к возникновению множества случаев вирусного поражения легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, небывалой ранее нагрузке на систему здравоохранения и реанимационную службу,

поставила перед медицинским сообществом задачи по поиску эффективных и безопасных методов лечения этих пациентов. Среди них наиболее часто обсуждались применение гипериммунной плазмы реконвалесцентов, моноклональных антител к рецептору ИЛ 6, противовирусных препаратов (ремдесивир, фавипиравир), сорбционных технологий, витамин D [21, 199, 261]. Одним из потенциально эффективных препаратов является ингаляционный сурфактант, который в течение многих лет использовали в комплексном лечении ОРДС, в т. ч. при вирусных повреждениях легких [32].

Патофизиологической основой для применения сурфактанта в комплексе лечения пациентов с дыхательной недостаточностью является прямое повреждение вирусом альвеолоцитов и снижение синтеза легочного сурфактанта (ЛС) [35, 244]. Экспериментальные исследования выявили дополнительные, важные терапевтические механизмы действия экзогенного ЛС при тяжелых пневмониях на фоне гриппа А/Н1N1. Так, один из компонентов ЛС минорный фосфолипид ЛС пальмитоил-олеоил фосфатидилглицерол в эксперименте показал высокую способность блокировать адгезию вируса гриппа А/Н1N1 к мембранам клеток бронхиального эпителия. Этот компонент ЛС значительно снижал гибель клеток и продукцию цитокинов, ассоциированную с инфицированием вирусом.

Научное обоснование применения сурфактант-терапии в случае ОРДС ассоциированным с гриппом А/Н1N1 послужило стимулом для проведения клинических исследований с различными препаратами ЛС в период эпидемии 2009-2010 гг. [219]. Применение данных препаратов ЛС способствовала улучшению обмена газов и даже в условиях критической гипоксемии предотвращала необходимость перевода пациентов на экстракорпоральную мембранную оксигенацию. Результаты этих исследований подтвердили эффективность данного метода лечения.

Тем не менее, несмотря на почти 30-летнюю историю применения сурфактантов при ОРДС взрослых, в целом отношение к данному направлению среди зарубежных экспертов в области интенсивной терапии остается довольно сдержанным. Это связано с тем, что по результатам ряда рандомизированных

клинических исследований и метаанализа, включавших 2575 пациентов, не было выявлено влияния препарата на выживаемость при ОРДС и остром повреждении легких (ОПЛ) у взрослых пациентов, хотя и отмечено улучшение оксигенирующей функции легких [127].

Однако следует отметить, что в большинстве исследований применялся синтетический сурфактант, а клинические причины ОРДС были весьма разнородными. В России более 20 лет назад был разработан оригинальный природный сурфактант (Сурфактант БЛ) на основе легких крупного рогатого скота, максимально приближенный по своему составу к легочному сурфактанту человека, показавший высокую эффективность при лечении ОРДС при прямом и непрямом повреждении легких [35]. За последние годы был приобретен опыт использования ЛС и получены результаты лечения у пациентов с острой дыхательной недостаточности при сепсисе, термоингаляционной травме, после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. [127, 219].

Препарат сурфактант-БЛ разрешен для лечения ОРДС у взрослых с 2003г. Этот препарат существенно богаче компонентами ЛС *in situ*, в том числе он содержит около 2% сурфактант-ассоциированных белков В и С [35]. Такой состав препарата делает его более устойчивым к ингибированию фибриногеном, проникающим в альвеолярное пространство совместно с другими белками плазмы крови через поврежденную альвеоло-капиллярную мембрану при ОРДС на фоне вирусных пневмоний.

В отличие от большинства других лекарственных препаратов, назначаемых при COVID-19 в рамках *off-label*, назначение данного препарата имеет абсолютное показание, прописанное в инструкции, – ОРДС.

Нужно отметить, что важным патогенетическим обоснованием для применения сурфактанта при COVID-19 является не только его профилактический эффект против распространения вируса в дыхательных путях путем предотвращения адгезии к эпителиоцитам, прямое и опосредованное противовирусное действие, но и также предотвращение коллапса альвеол и чрезмерной проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны [179, 241].

Однако данные представления применительно к COVID-19 больше носят гипотетический характер, поскольку на момент подготовки настоящей работы не найдено ни одной публикации, которая оценивала бы клинические эффекты терапии сурфактантом у этих больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн и общий объем исследования

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

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

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

2.2. Основные понятия

Диагностику *новой коронавирусной инфекции*, оценку тяжести болезни, обследование пациентов и лечение проводили в соответствии с рекомендациями «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 5 от 08.04.2020; версия 6 от 28.04.2020; версия 7 от 03.06.2020; версия 9 от 26.10.2020; версия 10 от 08.02.2021 [11 – 15].

Критериями тяжелого течения COVID-19 были: ЧДД > 30/мин; SpO₂ ≤ 93%; PaO₂/FiO₂ ≤ 300 мм рт.ст.; снижение уровня сознания, агитация; нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час); изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения; лактат артериальной крови > 2 ммоль/л; qSOFA > 2 балла. Критериями *крайне тяжелое течение COVID-19* были: стойкая фебрильная лихорадка; ОРДС; острая дыхательная недостаточность (ОДН) с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких); септический шок; полиорганная недостаточность.

Диагноз *ОРДС* устанавливался согласно Берлинским критериям [50]: острое начало дыхательной недостаточности, наличие двустороннего инфильтративного поражения легких по данным рентгенографического исследования, снижение коэффициента PaO₂/FiO₂ менее 300, отсутствие признаков недостаточности левого желудочка (давление заклинивания в легочной артерии) ДЗЛА менее 18 мм.рт.ст. или отсутствие клинических признаков левожелудочковой гипертензии). В зависимости PaO₂/FiO₂ от выделяли 3 степени: легкая степень - 200 мм рт.ст. < PaO₂/FiO₂ ≤ 300 мм рт.ст. при PEEP или CPAP ≥ 5 см H₂O; средне-тяжелая степень - 100 мм рт.ст. < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 мм рт.ст. при PEEP ≥ 5 см H₂O; тяжелый ОРДС - PaO₂/FiO₂ ≤ 100 мм рт.ст. при PEEP ≥ 5 см H₂O.

Сепсис диагностировали на основании остро возникающей органной дисфункции и предполагаемого или доказанного очага инфекции различной природы (бактериальной, вирусной, грибковой) [242].

Септический шок - вариант течения сепсиса, сопровождающийся тканевой гипоксией. Критериями септического шока были - необходимость использования вазопрессоров для поддержания АДср ≥ 65 мм рт. ст., несмотря на адекватную внутривенную инфузию растворов, и уровень лактата в артериальной крови > 2 ммоль/л [242].

Катетер-ассоциированную инфекцию определяли при наличии клинических проявлений инфекции и выделении с поверхности катетера количественным

методом ($>10^3$ КОЕ/мл с сегмента катетера) того же микроорганизма, что и из крови [76].

Клиническими и лабораторными критериями *инфекции кровотока* были: обнаружение в одном или нескольких посевах крови патогенного или условно-патогенного микроорганизма, или у пациента имеется по крайней мере один из следующих признаков или симптомов: лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, озноб или гипотензия [76].

Нозокомиальная пневмония - пневмония, развившаяся через 48 ч и более после госпитализации в стационар. Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ, – пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации. Критерии служили: 1) клинические проявления (температура выше 38°C ; лейкоцитоз больше $12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения ниже $4 \times 10^9/\text{л}$; изменение характера мокроты на гнойный, увеличение ее количества; влажные хрипы; крепитация; ухудшение показателей оксигенации (FiO_2 или $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). 2) появление новых инфильтратов в легких, их консолидация или кавитация при рентгенологическом исследовании или компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости. 3) микробиологическое исследование мокроты количественным методом (эндотрахеальная аспирация $\geq 1 \times 10^5$; бронхоальвеолярный лаваж $\geq 1 \times 10^4$; защищенная браш-биопсия $\geq 1 \times 10^3$) [27].

Нозомиальный трахеобронхит, связанный с проведением ИВЛ (вентилятор-ассоциированный трахео-бронхит), — трахеобронхит, развившийся не ранее чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации. Критерии: клинические проявления (температура выше 38°C ; лейкоцитоз больше $12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения ниже $4 \times 10^9/\text{л}$; изменение характера мокроты на гнойный, увеличение ее количества; влажные хрипы; Отсутствие новых инфильтратов в легких при лучевых методах диагностики; 3) микробиологическое исследование мокроты количественным методом (эндотрахеальная аспирация $\geq 1 \times 10^5$; бронхоальвеолярный лаваж $\geq 1 \times 10^4$) [27].

Подтвержденной инфекцией считалась случаи инфекция подтвержденной положительной культурой в диагностически значимом титре, и наличием клинических признаков инфекции и/или ухудшением органной недостаточности [8]. *Суперинфекция* - последовательное заражение сначала одним, потом другим патогеном, которое в итоге утяжеляет течение обоих.

Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа считали диагностически значимыми при выделении клинически значимых бактерий в количестве $\geq 10^4$ КОЕ/мл, при исследовании эндотрахеального аспирата в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл. *Положительный результат бактериологического* исследования крови определяли как рост патогенных видов бактерий в ≥ 1 флаконе для гемокультуры. *Ложноположительный результат* (или контаминация) определялся как рост бактерий во флаконе с культурой крови, которых не было в кровотоке пациента и которые, скорее всего, были занесены во время сбора образца. Если инфекция диагностирована в течение первых 48 часов после поступления пациента в больницу, эта инфекция определялась как *внебольничная*. Микроорганизмы считались *полirezистентными*, если они были устойчивы к ≥ 1 антибиотику как минимум в 3 группах антибактериальных препаратах [182].

Диагноз *острого инфаркта миокарда* устанавливался на основании выявления у больного характерной клинической картины, изменений на электрокардиограмме, повышения в сыворотке крови уровня креатинфосфокиназы, МВ-фракции и/или сердечного тропонина I и T в два раза от нормы [37].

Под *тромбозом* понимали формирование внутри кровеносных сосудов сгустков крови, препятствующих свободному потоку крови. Сгусток, который свободно циркулирует по кровеносному руслу или фиксирован основанием к сосудистой стенке назывался эмбол [264].

Тромбоэмболия – сочетание тромбоза и его основного осложнения, эмболии. Диагноз *тромбоэмболии ветвей легочной артерии* устанавливался при выявлении у больного характерных клинических симптомов (нарушения дыхания, кашель, кровохарканье, синкопе, боль в грудной клетке, цианоз, тахипноэ, тахикардия

более 100 в 1 мин.), повышенной концентрации D-димеров в плазме крови, признаков перегрузки правых отделов сердца по данным электрокардиограммы или эхокардиографии, выявлении легочной гипертензии, тромбов в ветвях легочной артерии при компьютерной ангиографии [264].

ОНМК диагностировали при внезапном появлении очаговой неврологической симптоматики (двигательной, речевой, чувствительной, координаторной, зрительной) и/или общемозговых нарушений (изменения сознания, головная боль, рвота). Диагноз подтверждали данными магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии головного мозга, по результатам которых инсульт классифицировали как ишемический или геморрагический [138].

Определение *больших кровотечений* проводилось согласно критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis — ISTH) [234] - фатальное кровотечение и/или симптоматическое кровотечение в критической области или органе, такое как внутричерепное, интраспинальное, внутриглазное, забрюшинное, внутрисуставное или перикардальное, или внутримышечное с компартмент-синдромом, и/или кровотечение, вызывающее снижение уровня гемоглобина на 20 г/л или более, или приводящие к переливанию 2 доз и более эритроцитарной массы. *Малыми кровотечениями* считались, которые не подходили под критерии больших кровотечений.

Шкала ком Глазго использовали для оценки степени угнетения сознания (оглушение, сопор, кома). Для прогноза летальности у пациентов в ОРИТ использовали *шкалу APACHE* (шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния). Для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации использовали шкалу *SOFA* (Sequential Organ Failure Assessment). Оценка *седации и степени возбуждения* проводили с помощью шкалы возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS). Для скрининга *делирия* использовали шкалу оценки спутанности сознания в отделении

реанимации и интенсивной терапии (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, CAM-ICU).

Содержание витамина D классифицировали на основе использованных пороговых значений и определений концентрации 25(OH)D в сыворотке крови: значения <10 нг/мл — как тяжелый дефицит, от 10 до 19,9 нг/мл — как дефицит, от 20 до 29,9 нг/мл — как недостаточность, а концентрации выше 30 нг/мл — как достаточные концентрации 25(OH)D [167].

2.3. Основные принципы терапии

Лечение пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 проводилось согласно актуальным рекомендациям «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» на момент исследования версия 5 от 08.04.2020; версия 6 от 28.04.2020; версия 7 от 03.06.2020; версия 9 от 26.10.2020; версия 10 от 08.02.2021; версия 17 от 14.12.2022 [11 - 16].

Показанием для перевода в ОРИТ были: нарушение сознания (по шкале ком Глазго менее 10 баллов), SpO₂ < 92% при использовании ингаляции кислорода с максимальным потоком, клинические признаки дыхательной недостаточности (ЧДД >35 в минуту, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры) и артериальная гипотензия или другие критические состояния, требующие лечения в условиях ОРИТ.

В рамках патогенетической терапии для купирования цитокинового шторма применяли глюкокортикостероиды (ГКС) в следующих схемах введения: метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 ч, или метилпреднизолон 120 мг/внутривенно каждые 8 ч, или дексаметазон в дозе 6 - 20 мг/сутки внутривенно за 1 или 2 введения. Максимальную дозу ГКС использовали в течение 3-4 суток, а затем постепенно снижали при стабилизации состояния (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, активности АЛТ и/или

АСТ, ЛДГ сыворотки крови). Доза ГКС снижали на 20-25% на введение/сутки в первые 2 суток, далее – на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.

Таргетную терапию ингибиторами ИЛ-6 (тоцилизумабом или сарилумабом) проводили с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности. Показаниями для назначения тоцилизумаба и сарилумаба и канакинумаба были сочетание данных КТ ОГК (значительный объем поражения легочной паренхимы – более 50% (КТ3-4) с двумя и более следующими клинико-лабораторными признаками: снижение SpO₂, СРБ > 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни заболевания, лихорадка > 38°C в течение 5 дней, число лейкоцитов < 3,0×10⁹/л, абсолютное число лимфоцитов < 1×10⁹/л, уровень ферритина крови > 500 нг/мл, уровень ИЛ-6 > 40 пк/мл. Тоцилизумаб назначался в дозе 4-8 мг/кг внутривенно однократно. Показанием для повторного введения тоцилизумаба было сохранение фебрильной лихорадки более 12 ч после первой инфузии. Сарилумаб назначался в дозе 200 мг или 400 мг п/к или внутривенно.

Также в рамках патогенетической терапии у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 проводили селективную гемосорбции цитокинов, плазмообмен с замещением свежзамороженной донорской плазмой.

Профилактику тромбоза вен нижних конечностей и ТЭЛА проводили с использованием низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в следующих схемах введения: надропарин кальция 86 анти-Ха МЕ на 1 кг массы тела 2 раза в сутки подкожно, эноксапарин натрия 100 анти-Ха МЕ на 1 кг массы тела 2 раза в сутки подкожно, парнапарин 6400 анти-Ха МЕ 2 раза в сутки подкожно. При снижении клиренса креатинина (КК) менее 30 мл/мин, но более 15 мл/мин использовали эноксапарин натрия в дозе 100 анти-Ха МЕ на 1 кг массы тела 1 раз в сутки подкожно с контролем анти-Ха активности с целевыми значениями 0,6—1,0 анти-Ха. При снижении КК менее 15 мл/мин использовали нефракционированный гепарин (НФГ) в виде постоянной внутривенной инфузии с проведением контроля активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в пределах 45—60 с. У пациентов при подозрении на гепарин-индуцированную тромбоцитопению, а также при исходно низком количестве тромбоцитов, для

профилактики и лечения венозных тромбозомболических осложнений использовали фондапаринукс натрия. При наличии противопоказаний к использованию гепаринов применяли перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей аппаратом Flowtron ACS900 (США).

Для коррекции дыхательной недостаточности у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 использовали шаговый подход в респираторной терапии: 1 шаг – при $SpO_2 < 92\%$ начинали O_2 -терапию (через лицевую маску с расходным мешком) потоком до 15 л/мин до SpO_2 96-98%; у пациентов с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, хронической сердечной недостаточностью) вместо шага 1 переходили к шагу 2. 2 шаг (при неэффективности шага 1) – прон-позиция не менее 12-16 ч в сутки с высокопоточной оксигенотерапией (ВПОТ) потоком 30-60 л/мин или НИВЛ в режиме CPAP 7-10 см вод.ст.; 3 шаг – при сохранении гипоксемии ($SpO_2 < 92\%$), несмотря на высокопоточную оксигенотерапию или НИВЛ в положении лежа на животе с FiO_2 100%, признаках повышенной работы дыхания (участие вспомогательной мускулатуры, тахипноэ), усталости пациента, нарушении сознания и нестабильной гемодинамике выполняли интубацию трахеи и начинали инвазивную ИВЛ в сочетании с прон-позицией. ИВЛ у пациентов с COVID-19 проводили согласно современным клиническим рекомендациям Федерации анестезиологов-реаниматологов «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома» (2020) [5]. У пациентов применяли протективную вентиляцию и использовали дыхательный объем из расчета 6-8 мл/кг идеальной массы тела (ИМТ). При гиперкапнии увеличивали дыхательный объем до 10 мл/кг ИМТ. Минутную вентиляцию и другие параметры ИВЛ подбирали таким образом, чтобы достичь целевые значения: PaO_2 90-105 мм рт.ст или SpO_2 95-98%, $PaCO_2$ 30-50 мм рт.ст. или $EtCO_2$ капнограммы 27-45 мм рт.ст.

При проведении ИВЛ пациентам с индексом $PaO_2/FiO_2 > 200$ мм рт. ст. вводили пропофол или дексмедетомидином до достижения глубины седации от -1 балла до -2 баллов по Ричмондской шкале ажитации и седации RASS. У

пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью и $PaO_2/FiO_2 < 100$ мм рт.ст. дополнительно к седации использовали нейромышечную блокаду.

Показанием к вено-венозному ЭКМО было снижение индекса PaO_2/FiO_2 ниже 80 мм рт.ст. и (или) гиперкапния с $pH < 7,2$, несмотря на протективную ИВЛ в прон-позиции в течение 10-12 ч в течении 3-4 дней.

У пациентов с артериальной гипотензией (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или среднее АД менее 65 мм рт.ст.) после проведения обследований направленных на выявление причин гипотензии, с целью стабилизации гемодинамики проводили инфузионную нагрузки сбалансированными кристаллоидными растворами. У пациентов с артериальной гипотензией, которым инфузионная нагрузка не требовалась или проведение инфузионной терапии не сопровождалось быстрой стабилизацией гемодинамики, использовали вазоактивные препараты (норэпинефрин, при его неэффективности – эпинефрин) для поддержания среднего АД в пределах 65-75 мм рт. ст. под контролем инвазивного мониторинга АД.

У пациентов с ОРДС на самостоятельном дыхании, у которых коррекция дыхательной недостаточности проводилась с помощью ВПОТ, назначался ингаляционный Сурфактант БЛ (производство ООО «Биосурф», Российская Федерация) в дозе 75 мг x 2 раза в сутки через небулайзер PARI LL в течение 5 дней.

2.4. Дизайн и этапы ретроспективного исследования

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

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

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

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

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

2.4.3. Изучение структуры тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии (Исследование 3).

2.4.4. Установление этиологию и частоту внутрибольничной инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии (Исследование 4).

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

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

2.4.1. Характеристика пациентов исследования 1

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

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

Критериям включения в общей сложности соответствовало 829 наблюдений, из них критериям исключения - 286 наблюдений. Таким образом, представленные в диссертационной работе наблюдения основаны на анализе 543 пациентов (200 в первой волне и 343 во второй волне). Демографические данные пациентов данного исследования представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Демографические данные больных (n = 543) исследования 1

Параметры	Значения
Возраст, лет	72 (61-82)
Мужчины, n (%)	283 (52)
Женщины, n (%)	260 (48)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,7 (26,6; 33,7)

У всех пациентов регистрировали наличие сопутствующей патологии, клинические характеристики и методы терапии. Согласно рекомендациям «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 5 от 08.04.2020; версия 6 от 28.04.2020; версия 7 от 03.06.2020; версия 9 от 26.10.2020; версия 10 от 08.02.2021 [11 - 14] проводили стандартное лабораторное обследование: общий (клинический) анализ крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, альбумин, лактат, лактатдегидрогеназа тропонин, ферритин), С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, протромбиновое отношение, фибриноген, D-димер (количественным методом), а также газовый состав артериальной крови (pO₂ и pCO₂). Регистрировали данные инструментальных исследований, выполненные при поступлении пациента в ОРИТ (компьютерная томография органов грудной клетки, дуплексное исследование вен нижних конечностей и трансторакальное эхокардиографическое исследование), исходы (летальность в ОРИТ, продолжительность пребывания в ОРИТ, продолжительность пребывания в клинике, частота и длительность ИВЛ, случаи применения почечно-заместительной терапии и применении вазопрессоров).

2.4.2. Характеристика пациентов исследования 2

В данное ретроспективное исследование, целью которого было определение распространенности гиповитаминоза D у пациентов в ОРИТ и его взаимосвязи с исходом COVID-19, было включено 103 пациента (53 мужчин, 50 женщины) в возрасте от 28 до 95 лет (медиана - 67 лет) и индексом массы тела 27,7 (23,1 – 31,3) кг/м², у которых было выполнено определение 25-гидроксивитамина D (25(OH)D). Данные о сопутствующей патологии пациентов данного исследования представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Сопутствующая патология пациентов (n = 103) исследования 2

Сопутствующая патология	Число больных	
	n	%
Ишемическая болезнь сердца	40	37,7
Артериальная гипертензия	68	64,1
Хроническая болезнь почек	5	4,7
Сахарный диабет	40	37,7
Заболевания легких	6	5,6
Цереброваскулярные заболевания	17	16
Онкологические заболевания	7	6,6

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

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

Для изучения связи между дефицитом витамина D и COVID-19 мы измерили уровень 25(OH)D в сыворотке крови у амбулаторных пациентов, инфицированных COVID-19, и пациентов без данного заболевания. Исследование было проведено в том же медицинском центре путем ретроспективного анализа данных по 25 амбулаторным пациентам с COVID-19, у которых в течение заболевания измеряли уровень 25(OH)D в крови. Кроме того, мы ретроспективно отобрали 100 случайных пациентов из электронной медицинской базы центра, у которых уровень 25(OH)D был измерен до начала пандемии COVID-19 в 2019 году. Среди них удалось связаться с 50 пациентами, которые согласились принять участие в исследовании.

2.4.3. Характеристика пациентов исследования 3

В ретроспективное исследование, целью которого было определение частоты и структуры тромботических и геморрагических осложнений, а также факторов риска их развития, было включено 442 пациента (234 мужчин, 208 женщин) с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в возрасте от 33 лет до 77 лет (медиана - 68 лет). Демографические данные и сопутствующая патология представлены в Таблице 4 и в Таблице 5.

Таблица 4 - Демографические данные больных (n = 442) исследования 3

Параметры	Значения
Возраст, лет	68 (61 - 82)
Мужчины, n (%)	234 (53)
Женщины, n (%)	208 (47)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4 (27,0; 33,1)

Таблица 5 - Сопутствующая патология пациентов (n = 442) исследования 3

Сопутствующая патология	Число больных	
	N	%
Ишемическая болезнь сердца	165	37,3
Артериальная гипертензия	313	70,8
Заболевания легких	42	9,5
Хроническая болезнь почек	31	7
Онкологические заболевания	46	10,4
Цереброваскулярные заболевания	90	20,3
Сахарный диабет	139	31,4

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

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

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

2.4.4. Характеристика пациентов исследования 4

Данное ретроспективное исследование было посвящено изучению этиологии и частоты нозокомиальной инфекции у больных с COVID-19 в ОРИТ, а также определение факторов риска развития нозокомиальной инфекции у больных с COVID-19. В исследование было включено 168 пациентов (86 мужчин, 82 женщины) с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в возрасте от 30 лет до 96 лет (медиана - 71 год). Демографические данные больных и их сопутствующая патология представлены в Таблице 6 и в Таблице 7.

Таблица 6 - Демографические данные больных (n = 168) исследования 4

Параметры	Значения
Возраст, лет	71 (61; 82)
Мужчины, n (%)	86 (51)
Женщины, n (%)	82 (49)
Индекс массы тела, кг/м ²	27 (26,0; 30,1)

Таблица 7 - Сопутствующая патология больных (n = 168) исследования 4

Сопутствующая патология	Число больных	
	n	%
Ишемическая болезнь сердца	79	47
Артериальная гипертензия	119	70,8
Хроническая болезнь почек	13	7,7
Сахарный диабет	56	33,3
Заболевания легких	17	10,1

Продолжение Таблицы 7

Цереброваскулярные заболевания,	17	10,1
Онкологические заболевания	16	9,5
Заболевание печени	6	3,6

У пациентов данного исследования дополнительно изучали локализацию очага инфекции, выявленного возбудителя и его чувствительность к антибиотикам.

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФНКЦ (протокол заседания № 5 от 3 июня 2020 г.).

2.4.5. Характеристика пациентов исследования 5

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

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

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

Демографические данные пациентов представлены в Таблице 8.

Таблица 8 - Демографические данные пациентов исследования 5 (n = 50)

Параметры	Значения
Возраст, лет	63 (55; 71)
Мужчины, n (%)	25 (50)
Женщины, n (%)	25 (50)
Индекс массы тела, кг/м ²	31,8 (27,0; 33,1)

Первичной конечной точкой исследования была частота развития делирия у пациентов в ОРИТ, вторичными — динамика показателей газообмена (PaO₂ и PaCO₂), а также маркеров воспаления и тяжести COVID-19 (С-реактивный белок, прокальцитонин, число лимфоцитов и нейтрофил-лимфоцитарное соотношение) на 3-и и 5-е сутки лечения, продолжительность ИВЛ, длительность госпитализации в ОРИТ и стационаре, летальность в ОРИТ.

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

2.4.6. Характеристика пациентов исследования 6

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

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

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

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

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

2.5. Дизайн и этапы проспективного исследования

2.5.1. Эффективность и безопасность адьювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: холекальциферол

Целью данного проспективного исследования было изучение влияния заместительной терапии холекальциферолом на иммунный статус и показатели воспаления (Clinical Trials NCT05092698).

Согласно утвержденному дизайну исследования [116] критериями включения были: 1) возраст пациентов ≥ 18 лет, госпитализированных в ОРИТ; 2) лабораторное подтверждение COVID-19 (выявление РНК SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией (ПЦР) в мазках из носоглотки или ротоглотки) и/или характерная клиническая картина с результатами компьютерной томографии, характерной для болезни (двусторонние мультифокальные затемнения по типу матового стекла $\geq 50\%$); 3) концентрация 25(OH)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл.

Критериями исключения были: 1) участие в другом клиническом исследовании; 2) прием витамина D3 (более 2000 МЕ/сут в течение 3 месяцев); 3) нарушения функции кишечника с признаками кишечной недостаточности; 4) почечная недостаточность и повышение креатинина более 200 мкмоль/л или требующая заместительной почечной терапии; 5) гиперкальциемия (общий кальций $> 2,65$ ммоль/л или ионизированный кальций сыворотки $> 1,35$ ммоль/л); 6) беременность; 7) аллергия или индивидуальная непереносимость препарата или его компонентов; 8) туберкулез, саркоидоз; 9) пациенты, у которых в течении 48 часов планировалась выписка из отделения или находились в критическом состоянии.

Рандомизация и исследовательские вмешательства:

Расчет размера выборки проводился для пилотного исследования с 110 пациентами, рандомизированными в пропорции 1:1. Расчет размера выборки основывался на доле участников, получавших витамин D3, которые могли

соответствовать критериям дефицита витамина D, которая оценивалась как 25% (с 95% ДИ), и доле участников, не получавших витамин D3, что соответствовало критериям дефицита витамина D, которое могло соответствовать 50%. В соответствии с этими предположениями окончательный размер выборки для нашего пилотного клинического исследования составил 55 пациентов в группе пациентов, получавших витамин D3, и 55 пациентов в группе плацебо [116].

Пациенты в группе витамина D3 получали холекальциферол перорально или через зонд в дозе 60 000 МЕ один раз в семь дней, растворенный в 15 мл подсолнечного масла, с последующей ежедневной поддерживающей дозировкой холекальциферола 5000 МЕ, растворенной в 10 мл подсолнечного масла. Поддерживающая доза вводилась на следующий день после приема нагрузочной дозы. Терапию витамином D3 проводили до выписки пациента из ОРИТ или смерти. Дозировка витамина D3 была выбрана на основе рекомендуемой дозы для пациентов с дефицитом витамина D [145]. В группе плацебо пациенты получали 15 мл подсолнечного масла один раз в неделю и 10 мл подсолнечного масла ежедневно.

Критерии оценки:

Первичные результаты: количество лимфоцитов, количество НК- и НКТ-клеток в периферической крови, НЛС, сывороточные уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкина-6 (IL6) и 25(OH)D на 7-й день лечения.

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

Согласно критериям включения - соответствовали 122 пациента, критериям исключения - 8 пациентов. Таким образом, в работу было включено 106 пациентов (53 мужчины, 53 женщины) в возрасте от 28 лет до 95 лет (медиана - 66 лет). Структура включения и исключения пациентов в исследование представлена на Рисунке 2.



Рисунок 2 - Структура включения и исключения пациентов в исследование по изучению эффективности заместительной терапии холекальциферолом

2.6. Материал исследования

2.6.1. Лабораторные методы исследования

Образцы крови были собраны в течение 24 часов после поступления в ОРИТ для стандартных лабораторных исследований. Показатели коагулограммы, включая концентрации D-димера в плазме, протеина С, активность антитромбина – III и анти – Ха активность гепаринов, определяли с использованием автоматического анализатора коагуляции ACL TOP 300 CTS (Instrumentation Laboratory, CTS Family, Bedford, MA, USA) с помощью фотометрического иммуноанализа с усиленным латексом. На данном приборе также определяли уровень антигена фактора Виллебранда с помощью латексного турбидиметрического метода и свободный уровень протеина S с помощью клотингового метода. Концентрацию фибриногена в плазме измеряли методом Клауса с помощью автоматического анализатора коагуляции ACL TOP 300 CTS (Instrumentation Laboratory, CTS Family, Bedford, MA, USA).

Тромбоэластографию выполняли на анализаторе TEG-5000 фирмы «Haemoscope Corporation» (США). Измеряли следующие параметры: R (reaction time) - период времени от старта теста до появления признаков тромбообразования, K (kinetic time) – время начального тромбообразования, angle alpha (угол α) – угол, построенный по касательной к ТЭГ из точки начала образования сгустка отображающий скорость роста фибриновой сети и её структурообразование, MA A (maximum amplitude) – максимальная амплитуда кривой, характеризует максимум динамических свойств соединения фибрина и тромбоцитов, содержание фибриногена и отображает максимальную прочность сгустка. Показатели R, K и угол α отражают динамику свертывания крови, MA – свойства образовавшегося тромба. ТЭГ с гепариназой выполняли на анализаторе TEG 5000 ("Haemoscope Corporation", США), используя кюветы с гепариназой фирмы «Haemonetics» (США).

Показатели газового состава крови, водно-электролитного и кислотно-щелочного состояния определяли с помощью автоматического газоанализатора ABL 800 FLEX (Radiometer, Дания).

Уровень СРБ, концентрации креатинина, общего билирубина, альбумина, АСТ, АЛТ в сыворотке определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием платформы Architect c800 (Abbott Laboratories, США). Сывороточные концентрации прокальцитонина, ИЛ-6, высокочувствительного тропонина Т исследовали с помощью электрохемилюминесценции на анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, Германия).

Гематологический анализ, включая анализ крови, выполняли методом проточной цитометрии на приборе ADVIA 2120i (Siemens Healthineers, Эрланген, Германия). Фенотипирование иммунных клеток проводили с использованием проточной цитометрии (проточный цитометр ACEA Novocyte, ACEA Bioscience, Сан-Диего, Калифорния, США).

Концентрации 25(OH)D в сыворотке оценивали с помощью иммунохемилюминесцентного анализа с использованием прибора ARCHITECT i 2000 SR (Abbott Laboratories, Иллинойс, США). Лабораторный контрольный

диапазон составлял 5,0–160,0 нг/мл. Все измерения проводились в течение 2 часов после взятия крови от пациента.

Образцы крови для бактериологического исследования набирали из периферической вены пациентов и/или из центрального венозного катетера в объеме 8-10 мл во флаконы, валидированные для культивирования аэробных бактерий BACTEC 9120 Blood Culture System (Becton Dickinson, USA). При положительных результатах выполняли микроскопию содержимого флакона и культуральные исследования.

Чувствительность бактерий к антимикробным препаратам определяли с помощью коммерческих тест-систем на автоматической микробиологической системе The BD Phoenix™ M50 instrument (Becton Dickinson, USA) или диско-диффузионным методом на агаре Мюллер—Хинтона в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST, 2012).

2.6.2. Инструментальные методы исследования

В течении первых суток всем пациентам проводили дуплексное исследование вен нижних конечностей и проводили трансторакальное эхокардиографическое (ЭХО-КГ) исследование ультразвуковым аппаратом Vivid 7 pro фирмы General Electric (США). Фиксировали наличие или отсутствие тромбов вен нижних конечностей, регистрировали фракцию выброса (ФВЛЖ) и объёмные показатели левого желудочка (ЛЖ) – конечно-диастолический объем (КДОЛЖ) и конечно-систолический объем (КСОЛЖ), ударный объем (УО), рассчитанные методом Simpson, давление в легочной артерии (ДЛА) и коллабирование нижней полой вены.

Для оценки легочного поражения проводили компьютерную томографию органов грудной клетки на приборе Aquilion 64 (Toshiba, Япония). У пациентов с подозрением на ТЭЛА выполняли мультиспиральную компьютерную томографию

(КТ) органов грудной клетки с внутривенным болюсным введением йодсодержащего контрастного препарата. У пациентов с нарушением сознания проводили КТ головного мозга.

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) инвазивную и неинвазивную искусственную вентиляцию легких (НИВЛ) проводили аппаратами Hamilton G5 и Hamilton C2 (Hamilton Medical, Швейцария), Engstrom CareStation (General Electric, США), Pulmonetic Itv 1200 (CareFusion/Viasys, США), Puritan Bennett 980 (Medtronic/Covidient, США). Высокопоточную кислородотерапию (ВПКТ) проводили с помощью аппарата AIRVO-2 (Fisher & Paykel Healthcare, Новая Зеландия). Дыхательный объем устанавливали из расчета 6 мл/кг, частоту дыхания — 12–22/мин, инспираторную фракцию кислорода и уровень положительного давления в конце выдоха подбирали индивидуально по параметрам биомеханики дыхания и корректировали по динамике состояния пациента и газового состава артериальной крови.

2.7. Статистический анализ

Все данные, полученные в ходе исследований, архивировали с помощью коммерческой программы Microsoft Excel. Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS v26 (IBM, США).

Описательная статистика использовалась для демографических, лабораторных и клинических прогностических факторов, связанных с COVID-19, в каждой группе лечения.

Нормальность распределения величин проверяли при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и 25-75 перцентилей (25; 75), категориальные – в виде абсолютного количества (n) и доли (%). В случаях неправильного распределения использовали исключение выскакивающих переменных, находящихся за границей 75 перцентиля. При статистическом анализе учитывались множественные сравнения. Количественные характеристики между группами сравнивали с помощью U-

критерия Манна–Уитни. Динамику количественных характеристик в каждой группе оценивали с помощью критерия Вилкоксона для внутригрупповых различий. Для категориальных признаков (в двух независимых группах) применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса, точный критерий Фишера (если количество одной или нескольких ячеек в таблице меньше 5). При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости устанавливалось при значении $p < 0,05$.

Корреляционный анализ проведен с использованием критерия Спирмена – ρ . Направление (прямая или обратная) и силу корреляционной связи определяли по величине коэффициента. При $\rho > 0$, связь оценивали как прямую, при $\rho < 0$ – как обратную. Силу связи оценивали: $\rho < 0,3$ — слабая, $0,3 \leq \rho \leq 0,7$ — умеренная, $\rho > 0,7$ — сильная.

Дискриминационную способность и достоверность факторов риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 оценивали с помощью ROC анализа (ROC, receiver operating characteristic). Рассчитывали точку отсечения, чувствительность и специфичность для каждого фактора риска. При значительном влиянии проводился анализ ROC-кривой для определения точки отсечения (cut off), которая соответствует оптимальному балансу между чувствительностью и специфичностью. Оптимальной считалась точка на ROC-кривой, наиболее удаленная от диагонали (по индексу Юдена). Значение cut-off определялось как уровень предиктора, указывающий на достоверную вероятность возникновения прогнозируемого осложнения [284].

Для разработки моделей, предназначенных для прогнозирования неблагоприятных осложнений (потребность в ИВЛ и летальный исход), использовался метод логистической регрессии. В качестве бинарной зависимой переменной при проведении регрессионного анализа были выбраны следующие: для модели прогнозирования летального исхода - все случаи летальных исходов, для модели прогнозирования потребности в ИВЛ - все случаи использования ИВЛ. Отбор независимых переменных для включения в модель осуществлялся на основе статистически значимых различий во всех зарегистрированных данных при поступлении в группах с неблагоприятным исходом и без (принятый уровень

значимости $p < 0,01$), а также путем изучения характера и силы взаимосвязи между этими параметрами. После отбора переменных была создана модель, способная предсказывать неблагоприятные исходы у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 на основе их демографических данных, клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

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

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

При изучении характеристики у 543 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, было выявлено, что медиана возраста больных составила 72 (61; 82) года, медиана индекса массы тела – 29,7 (26,6; 33,7) кг/м², соотношение мужчин и женщин не различалось и составило 283 (52%) и 260 (48%), соответственно. Тяжесть состояние, оценивая по шкале APACHE II составила 12 (8; 15) баллов, а по шкале SOFA 3 (2; 5) балла.

Пациенты поступили в ОРИТ на 11 (8; 16) сутки от начала заболевания и на 4 (1,2; 7,1) сутки после госпитализации в стационар. У 71,5 % были подтверждены данные о наличии SARS-CoV-2 методом ПЦР.

У большинства пациентов имелись сопутствующие заболевания: у 461 (84%) пациента была выявлена хотя бы одна сопутствующая патология, две и более патологии были выявлены у 370 (68%) пациентов. Только 82 (14%) пациента не имели каких-либо заболеваний. В структуре сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия занимала ведущее место - 388 (71,5%) пациентов, ишемическая болезнь сердца была у 209 (38,5%) пациентов и сахарный диабет у 159 (29,3%) пациентов. О курение заявили только 20 (3%) пациентов. Демографические данные и сопутствующая патология пациентов представлены в Таблице 9.

При изучении лабораторных показателей при поступлении обращали на себя внимание признаки выраженной системной воспалительной реакции: значительное повышение С-реактивного белка (99 (37,4; 176) мг/л), ИЛ 6 (109 (37,3; 363) пг/мл), ферритина (839 (456; 1372) нг/мл), лейкоцитов ($9,73 \times 10^9/\text{л}$ ($7,08 \times 10^9/\text{л}$; $13,77 \times 10^9/\text{л}$)) на фоне значимой лимфоцитопении $0,79 \times 10^9/\text{л}$ ($0,52 \times 10^9/\text{л}$; $1,17 \times 10^9/\text{л}$).

Таблица 9 - Демографические данные и сопутствующая патология пациентов (n = 543)

Показатель	Значение
Возраст, лет	72 (61; 82)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,7 (26,6; 33,7)
Мужчины/женщины	283/260
Показатель	Значение
Время от начала заболевания до поступления в ОРИТ, сут	11 (8; 16)
Время от поступления в стационар до перевода, сут	4 (1,2; 7,1)
Лабораторно ПЦР-подтвержденный SARS-CoV-2, n (%)	388 (71,5)
APACHE II, баллы	12 (8; 15)
SOFA, баллы	3 (2; 5)
Сопутствующая патология	
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	209 (38,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	388 (71,5)
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	199 (36,6)
Хроническая болезнь почек, n (%)	40 (7,4)
Заболевания печени, n (%)	15 (2,8)
Сахарный диабет, n (%)	159 (29,3)
Заболеваниями легких, n (%)	49 (9)
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	120 (22,1)
Онкологические заболевания, n (%)	53 (9,8)
Курение, n (%)	20 (3,7)

Примечание: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПЦР — полимеразная цепная реакция

При анализе коагулограммы было выявлено значимое повышение D-димера (0,86 (0,46; 1,81) мкг/мл). Кроме этого, были значительно повышены

высококчувствительный тропонин Т (31,4 (13,8; 126,3) пг/мл) и наблюдалась низкая концентрация альбумина (31 (28; 34) г/л). При определении витамина D у 130 пациентов его концентрация составила 11 нг/мл. Остальные лабораторные показатели находились в пределах референсных (нормальных) значений. Лабораторные данные представлены в Таблице 10.

Таблица 10 - Лабораторные показатели пациентов (n = 543)

Характеристика	Значение	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	134 (118; 146)	110 – 170
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	9,73 (7,08; 13,77)	4 – 9
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	203 (153; 268)	120 – 380
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	0,79 (0,52; 1,17)	1,2 – 3
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	8,4 (5,68; 12,1)	1,7 - 7,7
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение	10,8 (6,27; 17,51)	0,78 - 3,53
Фибриноген, г/л	4 (3; 4,9)	2 – 4
D-димер, мкг/л	0,86 (0,46; 1,81)	0,02 - 0,5
Глюкоза, ммоль/л	8,45 (6,7; 11,08)	3,9 - 6,4
Альбумина, г/л	31 (28; 34)	35 – 50
Высококчувствительный тропонин Т, пг/мл	31,4 (13,8; 126,3)	до 14
Креатинин, мкмоль/л	78,4 (65,3; 107)	53 – 97
Билирубина, мкмоль/л	11 (7,9; 16)	3,4 - 17,1
C-реактивный белок, мг/л	99 (37,4; 176)	до 5
Прокальцитонин, нг/мл	0,2 (0,10; 0,63)	до 0,05
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	40 (28; 58)	5 – 31

Продолжение Таблицы 10

Аланинаминотрансфераза, Ед/л	32 (22; 55)	5 – 31
Ферритина, нг/мл	839 (456; 1372)	15 – 160
Витамин D, нг/мл	11,1(7,2; 16,2)	25 – 80
Интерлейкин 6, пг/мл	109 (37,3; 363)	до 7
Лактат, ммоль/л	2 (1,4; 2,6)	до 2
раО ₂ , мм рт ст	67,3 (51,7; 85,9)	80 – 120
раСО ₂ , мм рт ст	35,2 (31,0; 39,8)	35 – 45
Прокальцитонин, нг/мл	0,2 (0,10; 0,63)	до 0,05

Примечание: раО₂ - парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, раСО₂ - парциальное напряжение углекислоты в артериальной крови

У всех пациентов при поступлении были - снижение насыщения гемоглобина в капиллярной крови кислородом по данным пульсоксиметрии (86 (78; 92) %) и снижением рО₂ в артериальной крови (67,3 (51,7; 85,9) мм рт ст) при ингаляции увлажненного О₂ через лицевую маску. У 293 (45%) пациентов было диагностировано массивное (3–4-й степени) поражение легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), которую выполняли всем пациентам в рамках первичного скрининга, отметили умеренно сниженную фракцию изгнания левого желудочка (56 (54; 58) %) и повышенное давление в легочной артерии (39 (31; 47) мм.рт.ст.). Признаков перегрузки правого желудочка не выявлено. У 74,8% пациентов выявлено коллабирование нижней полой вены более 50%, у 27,8% выявили тромбозы глубоких и поверхностных вен нижних конечностей. Инструментальные данные КТ органов грудной клетки, УЗИ вен нижних конечностей и ЭхоКГ представлены в Таблице 11.

Таблица 11 - Данные инструментальных методов исследования пациентов при поступлении в ОРИТ (n = 543)

Показатели	Значение
SpO ₂ , %	86%
Поражение легких по данным КТ, степень 3, n (%)	195 (35,9)
Поражение легких по данным КТ, степень 4, n (%)	98 (18)
Ударный объем, мл	49 (41; 56)
ФИЛЖ, %	56 (54; 58)
ДЛА сист, мм.рт.ст.	39 (31; 47)
КСО ЛЖ, мл	39 (32; 46)
КДО ЛЖ, мл	90 (76; 104)
Коллабирование нижней полой вены более 50%, n (%)	406 (74,8)
Пациенты с тромбозами вен нижних конечностей, n (%)	151 (27,8)

Примечание: SpO₂ — насыщение капиллярной крови кислородом, КТ — компьютерная томография; ЛЖ — левый желудочек, ДЛА — давление в легочной артерии, КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем

В Таблице 12 представлена терапия, которая проводилась у пациентов в ОРИТ. 309 (56,9%) пациентов находились в прон-позиции не менее 16 ч/сут, 154 (28,4%) больных получали лечение с использованием высокопоточной кислородотерапии, 373 (68,7%) пациентам в дальнейшем была начата ИВЛ. У 271 (49,9%) пациентов во время ИВЛ применялась миорелаксация для возможности обеспечить необходимые режимы аппаратного дыхания. Мы придерживались тактики ранней пункционно-дилатационной трахеостомии для снижения необходимости в седации, максимально возможной ранней активизации и облегчении проведения туалета полости рта. Данная процедура выполнялась на 2 (2; 3) день. Заместительная почечная терапия (гемодиализ или гемофильтрация) понадобилась 63 (10%) пациентам. В рамках патогенетической терапии чаще всего применяли препараты из группы глюкокортикостероидов - 351 (61%) пациент), значительно реже использовали препараты из группы моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6 - 108 (19,9%) и только у 20 (3,6%) пациентов были

проведена терапия патогенредуцированной иммунной плазмой реконвалесцентов, перенесших COVID-19.

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

Таблица 12 - Методы лечения у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (n = 543)

Методы лечения	Значение
Пациенты в прон-позиции, n (%)	309 (56,9)
Высокопоточная кислородотерапия, n (%)	154 (28,4)
Продолжительность высокопоточной кислородотерапии, сутки	1 (0; 3)
ИВЛ, n (%)	373 (68,7)
Продолжительность ИВЛ, сутки	5 (2; 10)
Время от поступления в ОРИТ до начала ИВЛ, сутки	2 (1; 2)
Время от начала ИВЛ до трахеостомии, сутки	2 (2; 3)
Необходимость миорелаксации, n (%)	271 (49,9)
Неинвазивная ИВЛ, n (%)	228 (42)
Продолжительность неинвазивной ИВЛ, сутки	3 (1; 6)
Заместительная почечная терапия, n (%)	63 (12)
Применение норэпинефрина, n (%)	344 (63,4)
Терапия сурфактантом, n (%)	52 (9,6)
Терапия глюкокортикостероидами, n (%)	351 (64,6)
Терапия моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина 6	108 (19,9)

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

3.2. Определение предикторов неблагоприятного исхода у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

3.2.1. Определение предикторов необходимости проведения ИВЛ

На следующем этапе исследования у 299 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, были определены факторы риска неблагоприятных исходов - необходимости в ИВЛ и летальность.

Соответственно, на первом этапе проведено сравнение исходных данных больных, которым в последующем потребовалось проведение ИВЛ и тех, чье состояние позволяло проводить лечение с сохраненным самостоятельным дыханием.

Между группами не было различий по возрасту, полу, ИМТ и времени поступлению в ОРИТ от начала заболевания и поступления в стационар.

При изучении сопутствующей патологии между группами выявлено, что в сравнении с выжившими пациентами у умерших пациентов достоверно чаще регистрировались ИБС (101 (50%) пациентов и 34 (35%) пациентов, соответственно; $p = 0,012$), сахарный диабет 75 (37,1%) пациентов и 23 (23,7%) пациентов, соответственно; $p = 0,021$) и онкологические заболевания 12 (5,9%) пациентов и 15 (15,5%) пациентов, соответственно; $p = 0,007$).

Также был выявлен ряд значимых отличий среди исходных лабораторных показателей между группами больных с ИВЛ и без ИВЛ. (Таблица 12). В сравнении с группой пациентов без ИВЛ, у группы пациентов, которым проводилась ИВЛ, отмечались более значимые снижения лимфоцитов ($0,7 \times 10^9/\text{л}$ ($0,5 \times 10^9/\text{л}$; $1,03 \times 10^9/\text{л}$) и $0,9 \times 10^9/\text{л}$ ($0,7 \times 10^9/\text{л}$; $1,3 \times 10^9/\text{л}$); $p < 0,001$) и витамина D (13,7 (10,81; 21,0) нг/мл и 9,1 (5,6; 13,5) нг/мл, соответственно; $p = 0,002$).

Кроме этого было выявлено, что в отличии от группы пациентов, которым не проводилась ИВЛ, в группе пациентов с ИВЛ были более повышенные значения лейкоцитов ($9,3 \times 10^9/\text{л}$ ($7 \times 10^9/\text{л}$; $13 \times 10^9/\text{л}$) и $8,2 \times 10^9/\text{л}$ ($6 \times 10^9/\text{л}$; $11 \times 10^9/\text{л}$), соответственно; $p = 0,035$) и нейтрофилов ($8,29 \times 10^9/\text{л}$ ($6 \times 10^9/\text{л}$; $11 \times 10^9/\text{л}$) и

$6,7 \times 10^9/\text{л}$ ($4,5 \times 10^9/\text{л}$; $9 \times 10^9/\text{л}$), соответственно; $p = 0,004$), тропонина при поступлении (32 (16; 103) пг/мл и 17 (9; 60) пг/мл, соответственно; $p = 0,012$), тропонина через 2 часа (55 (24; 139) пг/мл и 35 (9; 127) пг/мл, соответственно; $p = 0,307$), СРБ (123 (66; 200) мг/л и 83 (37; 145) мг/л, соответственно; $p = 0,001$), прокальцитонина (0,3 (0,1; 0,8) нг/мл и 0,16 (0,08; 0,3) нг/мл, соответственно; $p = 0,004$) и ферритина (924 (557; 1388) нг/мл и 504 (328; 1149) нг/мл, соответственно; $p = 0,015$), а также D-димера (0,9 (0,5; 2,4), мкг/мл и 0,6 (0,3; 1,2) мкг/мл, соответственно; $p = 0,001$), глюкозы (8,8 (7; 13) ммоль/л и 7,50 (6; 10) ммоль/л, соответственно; $p = 0,001$).

Сравнительный анализ показателей инструментальных исследований в группах выявил, что у пациентов, которым проводили ИВЛ, были меньше значения SpO_2 (89 (85; 95) % и 85 (78; 90) %, соответственно; $p = 0,001$) при больших значениях ДЛА (39,0 (32; 47) сист. мм.рт.ст. и 35,0 (30; 41) сист. мм.рт.ст., соответственно; $p = 0,013$) по данным ЭхоКГ.

У пациентов, которым проводилась ИВЛ чаще диагностировали поражения легких 3 - 4 степени по данным КТ органов грудной клетки, чем в группе у пациентов без ИВЛ (139 (69%) пациентов и 51 (53%) пациентов, соответственно; $p = 0,036$), и чаще верифицировали тромбозы в системе поверхностных и глубоких вен нижних конечностей (47 (23,2%) пациентов и 12 (12,3%) пациентов, соответственно; $p = 0,047$) (Таблица 13).

Таблица 13 - Характеристика пациентов с применением ИВЛ и без ее использования

Показатель	Группа без ИВЛ, n = 97	Группа ИВЛ, n = 202	P
Возраст, лет	69 (57; 79)	70 (58; 82)	0,134
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8 (26,8; 34)	29,7 (28,2; 33,8)	0,852
Мужской пол, n (%)	49 (50,5)	109 (54)	0,577
Время в стационаре до поступления в ОРИТ (сут)	4 (1,6; 5,6)	3 (0,75; 5)	0,171
Время от начала заболевания до поступления в ОРИТ (сут)	9,5 (8,25; 11,5)	10 (7; 14)	0,865
Сопутствующая патология, n (%)			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	34 (35)	101 (50)	0,012
Артериальная гипертензия, n (%)	71 (73,2)	145 (72,1)	0,848
Хроническая болезнь почек, n (%)	11 (11,3)	12 (5,9)	0,101
Заболевания печени, n (%)	1 (0,01)	7 (3,5)	0,222
Сахарный диабет, n (%)	23 (23,7)	75 (37,1)	0,021
Заболевания легких, n (%)	5 (5,2)	24 (11,9)	0,069
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	22 (22,7)	49 (24,2)	0,764
Онкологические заболевания, n (%)	15 (15,5)	12 (5,9)	0,007
Курение, n (%)	2 (2,2)	13 (6,8)	0,105
Лабораторные данные			
Гемоглобин, г/л	136 (119; 143)	133 (117; 148)	0,568
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	8,2 (6; 11)	9,3 (7; 13)	0,035
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	207 (165; 300)	203 (154; 264)	0,150
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	0,9 (0,7; 1,3)	0,7 (0,5; 1)	0,001
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	6,7 (4,5; 9)	8,2 (6; 11)	0,004
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение	7 (5; 12)	11 (7; 16)	0,001
Фибриноген, г/л	4 (3; 4,6)	3,8 (3; 5)	0,830
D-димер, мкг/л	0,6 (0,3; 1,2)	0,9 (0,5; 2,4)	0,001
Глюкоза, ммоль/л	7,5 (6; 10)	8,8 (7; 13)	0,001

Продолжение Таблицы 13

Альбумин, г/л	33 (30; 35)	31 (29; 35)	0,065
Высокочувствительный тропонин, пг/мл	17 (9; 60)	32 (16; 103)	0,012
Высокочувствительный тропонин через 2 часа, пг/мл	35 (9; 127)	55 (24; 139)	0,307
Креатинин, мкмоль/л	72,1 (62; 98)	82,6 (67; 113)	0,008
Билирубин, мкмоль/л	10,4 (8; 15)	12,1 (8; 17)	0,069
С-реактивный белок, мг/л	83,3 (37; 145)	123 (66; 200)	0,001
Прокальцитонин, нг/мл	0,16 (0,08; 0,3)	0,3 (0,1; 0,8)	0,004
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	39 (29; 57)	44 (31; 63)	0,092
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	33 (22; 55)	32 (22; 50)	0,951
Ферритин, нг/мл	504 (328; 1149)	924(557; 1388)	0,015
Витамин D, нг/мл	13,7 (10,8; 21)	9,1 (5,6; 13,5)	0,002
Интерлейкин-6, пг/мл	67 (25; 203)	122 (59; 316)	0,109
Инструментальные методы исследования			
SpO ₂ при поступлении в ОРИТ, %	89 (85; 95)	85 (78; 90)	0,001
Поражение легких (КТ 3-4), n (%)	51 (53)	139 (69)	0,036
ФИЛЖ, %	56,0 (55; 57)	56,0 (54; 57)	0,506
ДЛА сист, мм.рт.ст.	35,0 (30; 41)	39,0 (32; 47)	0,013
КСО ЛЖ, мл	40,0 (35; 46)	40,0 (35; 47)	0,836
КДО ЛЖ, мл	93,5 (800; 107)	92,0 (80; 105)	0,444
Пациенты с коллапированием нижней полой вены более 50%, n (%)	79 (81,4)	145 (71,7)	0,018
Пациенты с тромбозами вен нижних конечностей, n (%)	12 (12,3)	47 (23,2)	0,047
Высокопоточная кислородотерапия, n (%)	38 (39,1)	71 (35,1)	0,601
Прон-позиция, n (%)	34 (35)	145 (71,7)	0,001
Примечание: SpO ₂ - насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии, ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, ФИЛЖ - фракция изгнания левого желудочка, ЛЖ - левый желудочек, ДЛА - давление в легочной артерии, КСО - конечно-систолический объем, КДО - конечно-диастолический объем. Данные представлены как n (%), среднее (\pm стандартное отклонение) или Me (25-75). * - p меньше 0,05			

На следующем этапе исследования была создана модель прогнозирования потребности ИВЛ у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. Для этого с помощью теста Манна-Уитни были проанализированы количественные показатели, значимо отличающиеся для групп пациентов с ИВЛ и без ИВЛ. Данные показатели представлены в Таблице 14.

Таблица 14 - Прогностическое влияние показателей на риск проведение ИВЛ

Показателей	p value	Отношение шансов 95% Доверительный интервал
SpO2 при поступлении в < 89%	0,007	3,2 (95% ДИ: 1,95; 5,34)
глюкоза при поступлении > 12 ммоль/л	0,006	2,5 (95% ДИ: 1,23; 5,33)
Лимфоциты <0,7×10 ⁹ /л	0,047	2,7 (95% ДИ: 1,63; 4,54)
Нейтрофил-лимфоцитарное соотношение >6,91	0,001	3,3 (95% ДИ: 1,98; 5,49)
Тропонин Т при поступлении > 16 пмг/мл	0,019	3,2 (95% ДИ: 1,70; 6,06)
СРБ > 86 мг/л	0,012	1,7 (95% ДИ: 1,10; 2,93)
Прокальцитонин > 0,098 нг/мл	0,012	1,7 (95% ДИ: 1,10; 2,93)
Д-димер > 2,9 мкг/мл	0,004	3,8 (95% ДИ: 1,32; 11,42)
Витамин D < 10,5 нг/мл	0,001	2,6 (95% ДИ: 1,42; 4,78)

В первом столбце приведены показатели перевода количественных данных в бинарные благодаря разделению количественных показателей по индексу Йодена на неблагоприятный исход (проведение ИВЛ) и благоприятный исход (без ИВЛ).

Для оценки качества перевода в бинарные данные вычисленная p value (вероятность) рассчитана с помощью точного теста Фишера для каждого количественного показателя (столбец 2 Таблицы 14), отношение шансов (OR (Odds Ratio) - отношение шансов) и 95% доверительный интервал для отношения шансов. Отношение шансов – показывает во сколько раз быстрее произойдет неблагоприятный исход (проведение к ИВЛ) в группе под воздействием фактора, чем в группе без воздействия фактора (без ИВЛ), если отношение шансов больше единицы. После анализа факторов риска была получена модель, позволяющая прогнозировать риск необходимости ИВЛ у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 на основании демографических данных, лабораторных и инструментальных показателей (Таблица 15).

Таблица 15 - Сумма баллов/ вероятность ИВЛ

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

Примечание: каждый критерий равен 1 баллу

Проведен бивариантный анализ: $\chi^2 = 66,6094$, $p = 7,0099e-11$. Затем для оценки качества модели был проведен ROC – анализ. Была построена ROC-кривая и определена точка отсечения (Cut off). Эта точка была найдена при помощи индекса Йодена, как максимальное отличие ординат ROC-кривой построенной для каждого количественного показателя. Площадь под ROC кривой составила 0,763 (Рисунок 3). AUC (area under curve – площадь под кривой) составила 0,763, чувствительность – 79 %, а специфичность – 75% ($p < 0,0001$)

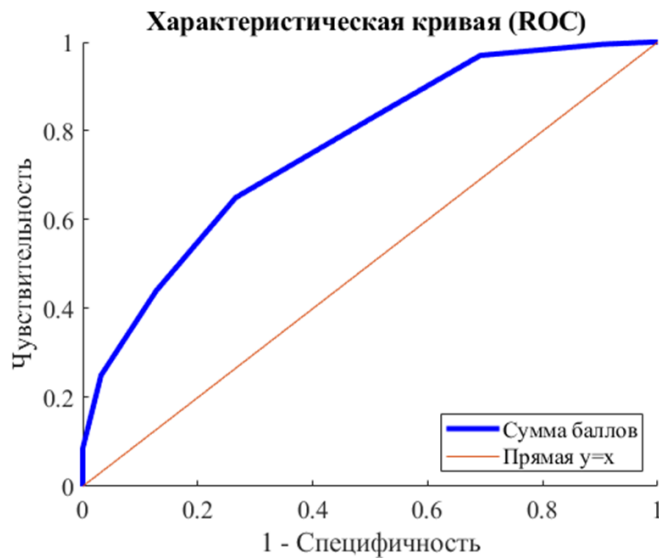


Рисунок 3 - ROC-кривая для модели прогнозирования риска необходимости ИВЛ. Площадь под ROC кривой = 0,763

3.2.2. Определение предикторов летального исхода

На следующем этапе были изучены 543 истории болезни пациентов, у которых был летальный исход или которые были выписаны из стационара. Мы сделали акцент на анализе демографических данных, лабораторных и инструментальных показателей больных, собранных при их поступлении в ОРИТ, потому что динамика показателей в процессе лечения зависит от многих факторов, что требует анализа большого числа наблюдений. Известно, что в более поздний период могут присоединяться вторичная бактериальная инфекция, повторные цитокиновые шторм, полиорганная дисфункция.

При сравнительном анализе демографических данных в группах было отмечено, что умершие больные были старше, чем выжившие (68 (57; 77) лет и 75 (65; 83) лет; $p = 0,001$), однако различий по полу, срокам поступления в ОРИТ от начала первых симптомов COVID-19 или от момента госпитализации в стационар не было. При изучении сопутствующей патологии в группах выявлено, что в сравнении с выжившими пациентами умершие пациенты достоверно чаще имели ИБС (70 (30,8%) пациентов и 139 (44%) пациентов, соответственно; $p = 0,002$), цереброваскулярные болезни (40 (17,6%) пациентов и 80 (25,3%) пациентов,

соответственно; $p = 0,034$) и онкологические заболевания (15 (6,6%) пациентов и 38 (12%) пациентов, соответственно; $p = 0,036$).

Ряд достоверных отличий был выявлен в исходных лабораторных показателях. В сравнении с группой выживших пациентов, у группы пациентов с летальным исходом, в лабораторных показателях отмечались более значимые снижения лимфоцитов ($0,89 \times 10^9/\text{л}$ ($0,62 \times 10^9/\text{л}$; $1,3 \times 10^9/\text{л}$) и $0,70 \times 10^9/\text{л}$ ($0,49 \times 10^9/\text{л}$; $1,06 \times 10^9/\text{л}$), соответственно; $p = 0,001$), тромбоцитов ($223 \times 10^9/\text{л}$ ($170 \times 10^9/\text{л}$; $300 \times 10^9/\text{л}$) и $195 \times 10^9/\text{л}$ ($140 \times 10^9/\text{л}$; $248 \times 10^9/\text{л}$), соответственно, $p = 0,001$), альбумина (32 (29; 36) г/л и 31 (28; 33) г/л, соответственно; $p = 0,001$) и витамина D (13,0 (9,1; 22,0) нг/мл и 9,1 (6,6; 13,7) нг/мл, соответственно; $p = 0,010$). Кроме этого было выявлено, что в отличие от группы выживших пациентов, в группе пациентов с летальным исходом были более повышенные значения лейкоцитов ($8,6 \times 10^9/\text{л}$ ($6,7 \times 10^9/\text{л}$; $12,4 \times 10^9/\text{л}$) и $10,7 \times 10^9/\text{л}$ ($7,9 \times 10^9/\text{л}$; $14,9 \times 10^9/\text{л}$), соответственно; $p = 0,001$) и нейтрофилов, тропонина (16,1 (9,0; 51,3) пг/мл и 49,1 (21,0; 161) пг/мл, соответственно; $p = 0,001$), креатинина (72,1 (61,7; 96,0) мкмоль/л и 82,6 (66,6; 113) мкмоль/л, соответственно; $p = 0,008$), билирубина (10,5 (7,8; 14,5) мкмоль/л и 12,1 (8,0; 17,2) мкмоль/л, соответственно; $p = 0,045$), СРБ (102 (42; 180) мг/л и 88,2 (30,4; 166,1) мг/л, соответственно; $p = 0,11$), прокальцитонина (0,27 (0,12; 0,84), нг/мл и 0,15 (0,09; 0,35) нг/мл, соответственно; $p = 0,001$) и ферритина (900 (540; 1392) нг/мл и 715 (385; 1336) нг/мл, соответственно; $p = 0,124$), а также D-димера (0,94 (0,59; 2,03), мкг/мл и 0,67 (0,40; 1,34) мкг/мл, соответственно; $p = 0,001$), глюкозы (8,8 (7,0; 11,6) ммоль/л и 8,0 (6,4; 10,4) ммоль/л, соответственно; $p = 0,005$); и лактата (2,1 (1,5; 3,0) ммоль/л и 1,7 (1,3; 2,2) ммоль/л, соответственно; $p = 0,001$).

Сравнительный анализ показателей инструментальных исследований в группах выявил, что у умерших пациентов были меньше значения УО (47 (40; 56) мл и 51 (44; 56) мл, соответственно; $p = 0,008$) и ФИЛЖ (56 (54; 57) % и 57 (55; 58) %, соответственно; $p = 0,001$), чем у выживших, при более повышенном давлении в легочной артерии ДЛА (41 (33,3; 51) сист. мм.рт.ст. и 36 (30; 43) сист. мм.рт.ст., соответственно; $p = 0,001$). Также у умерших пациентов чаще возникали тромбозы

в системе поверхностных и глубоких вен нижних конечностей (49 (21,6%) пациентов и 102 (32,3%) пациентов, соответственно; $p = 0,007$).

Таблица 16 - Сравнение показателей пациентов в зависимости от исхода ($n = 543$)

Показатель	Выписанные, $n = 227$	Умершие, $n = 316$	P
Возраст, лет	68 (57; 77)	75 (65; 83)	0,001
Лабораторно подтвержденный SARS-CoV-2 (ПЦР), n (%)	153 (67,4)	235 (74,4)	0,077
Индекс массы тела, $кг/м^2$	29,7 (26,6; 33,2)	29,8 (26,8; 33,8)	0,618
Мужской пол, n (%)	114 (50,2)	169 (53,5)	0,454
Время в стационаре до поступления в ОРИТ (сут)	4 (1; 7)	4 (1,3; 7,2)	0,847
Время от начала заболевания до поступления в ОРИТ (сут)	11 (9; 15)	11 (8; 16)	0,635
Сопутствующая патология, n (%)			
Ишемическая болезнь сердца	70 (30,8)	139 (44)	0,002
Артериальная гипертензия	165 (72,7)	223 (70,6)	0,590
Хроническая болезнь почек	16 (7)	24 (7,6)	0,810
Заболевания печени	4 (1,8)	11 (3,5)	0,348
Сахарный диабет	66 (29)	93 (29,4)	0,348
Заболевания легких	20 (8,8)	29 (9,2)	0,884
Цереброваскулярные заболевания	40 (17,6)	80 (25,3)	0,034
Онкологические заболевания	15 (6,6)	38 (12)	0,036
Курение	6 (2,6)	14 (4,4)	0,390
Лабораторные данные			
Гемоглобин, г/л	136 (120; 145)	131 (116,4; 148)	0,466
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,6 (6,7; 12,4)	10,7 (7,9; 14,9)	0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	223 (170; 300)	195 (140; 248)	0,001
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	0,89 (0,62; 1,3)	0,70 (0,49; 1,06)	0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	7,3 (5,0; 10,6)	9,3 (6,; 13,2)	0,001
Нейтрофил-лимфоцитарное соотношение	7,7 (5,3; 13,1)	12,3 (8,1; 21,2)	0,001

Продолжение Таблицы 16

Фибриноген, г/л	4 (3,1; 4,9)	4 (2,9; 4,9)	0,746
D-димер, мкг/л	0,67 (0,40; 1,34)	0,94 (0,59; 2,03)	0,001
Глюкоза, ммоль/л	8,0 (6,4; 10,4)	8,8 (7,0; 11,6)	0,005
Альбумин, г/л	32 (29; 36)	31 (28; 33)	0,001
Высокочувствительный тропонин Т1, пг/мл	16,1 (9,0; 51,3)	49,1 (21,0; 161)	0,001
Высокочувствительный тропонин Т2, пг/мл	28 (12; 87)	68 (34; 128)	0,001
Креатинин, мкмоль/л	72,1 (61,7; 96,0)	83,5 (68,2; 117)	0,001
C-реактивный белок, мг/л	88,2 (30,4; 166,1)	102 (42; 180)	0,113
Прокальцитонин, нг/мл	0,15 (0,09; 0,35)	0,27 (0,12; 0,84)	0,001
АСТ, Ед/л	39 (28; 58)	40 (28,5; 60)	0,728
АЛТ, Ед/л	34 (24,0; 56,5)	32 (22; 52)	0,106
Ферритин, нг/мл	715 (385; 1336)	900 (540 ; 1392)	0,124
Витамин D, нг/мл	13,0 (9,1; 22,0)	9,1 (6,6; 13,7)	0,010
Интерлейкин-6, пг/мл	97,9 (26,3; 259)	131 (45,3; 621)	0,077
Лактат, ммоль/л	1,7 (1,3; 2,2)	2,1 (1,5; 3,0)	0,001
раО ₂ , мм рт.ст.	68,6 (55,4; 83,2)	67 (50,0; 91,0)	0,796
раСО ₂ , мм рт.ст.	35,7 (31,8; 39,9)	34,7 (30,2; 39,6)	0,200
Инструментальные исследования			
SpO ₂ при поступлении в ОРИТ, %	89 (83; 93)	85 (76,0; 90,0)	0,001
Поражение легких (КТ 3-4), n (%)	34 (15)	43 (13,6)	0,456
Ударный объем, мл	51 (44; 56)	47 (40; 56)	0,008
ФИЛЖ, %	57 (55; 58)	56 (54; 57)	0,001
ДЛА сист, мм.рт.ст.	36 (30; 43)	41 (33,3; 51)	0,001
КСО ЛЖ, мл	39 (33; 43)	39 (32; 47)	0,598
КДО ЛЖ, мл	90 (80; 98)	89 (70; 106)	0,240
Пациенты с коллабированием нижней полой вены более 50%, n (%)	177 (78)	229 (72,5)	0,146
Интенсивная терапия и исходы			
ИВЛ, n (%)	60 (26,4)	313 (99)	0,001
Продолжительность ИВЛ, дни	11(5; 19)	4 (2; 9)	0,001
ВПКТ, n (%)	81 (35,7)	73 (23,1)	0,002

Продолжение Таблицы 16

Продолжительность ВПКТ, дни	1 (0; 5)	1 (0, 2)	0,001
НИВЛ, n (%)	57 (25,1)	171 (54,1)	0,001
Продолжительность НИВЛ, дни	2 (0; 5)	3 (1; 6)	0,004
Прон-позиция, n (%)	91 (40,1)	218 (69)	0,001
Миоплегия, n (%)	35 (15,4)	236 (74,7)	0,001
Заместительная почечная терапия, n (%)	1 (0,4)	21 (6,6)	0,001
Галоперидол, n (%)	79 (34,8)	113 (35,8)	0,818
Терапия норэпинефрином, n (%)	59 (26)	285 (90,2)	0,001
Терапия сурфактантом, n (%)	35 (15,4)	17 (0,3)	0,001
Терапия глюкокортикостероидами, n (%)	130 (57,3)	221 (70)	0,003
Антагонисты рецептора/блокаторы ИЛ-6, n (%)	42 (18,5)	66 (20,9)	0,493
Длительность госпитализации в ОРИТ, дни	5 (2; 10)	8 (4; 12)	0,001
Длительность госпитализации в стационаре, дни	20 (14; 30)	14 (9; 20)	0,001
Пациенты с тромбозами вен нижних конечностей, n (%)	49 (21,6)	102 (32,3)	0,007
Геморрагические осложнения, n (%)	7 (3)	12 (3,8)	0,656
Примечание: SpO ₂ - насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии, ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, АПФ - ангиотензин-превращающий фермент, ФИЛЖ - фракция изгнания левого желудочка, ЛЖ - левый желудочек, ДЛА - давление в легочной артерии, КСО - конечно-систолический объем, КДО - конечно-диастолический объем. Данные представлены как n (%), среднее (\pm стандартное отклонение) или Me (25-75). * - p меньше 0,05			

При изучении и сравнении интенсивной терапии между группами выживших пациентов и пациентов с летальным исходом выявили различия как в частоте проведения ИВЛ, так и длительности ИВЛ. В отличие от выживших пациентов, пациенты с летальным исходом чаще нуждались в ИВЛ (60 (26,4%) пациентов и 313 (99%) пациентов, соответственно; $p = 0,001$) и в НИВЛ (171 (54,1%) пациентов и 57 (25,1) пациентов, соответственно; $p = 0,001$), им чаще выполнялась прон-позиция ($p = 0,001$) и вводились мышечные релаксанты ($p = 0,001$). Продолжительность ИВЛ в группе с летальным исходом была меньше, чем у

выживших (4 (2; 9) дней и 11 (5; 19) дней; соответственно; $p = 0,001$), а продолжительность НИВЛ больше (3 (1; 6) дня и 2 (0; 5) дней, соответственно; $p = 0,004$).

В отличии умерших, частота ВКПТ (74 (37%) случая и 80 (23,3%) случаев, соответственно; $p = 0,002$) и ее продолжительность были достоверно больше у выживших (1 (1; 4) дней и 0 (0; 2) дней, соответственно, $p = 0,001$).

У пациентов с летальным исходом чаще возникали показания для заместительной почечной терапии (гемодиализ или гемодиализация) 21 (6,6%) пациентов и 1 (0,4%) пациента, соответственно; $p = 0,001$), применения норэпинефрина (285 (90,2%) пациентов и 59 (26%) пациентов, соответственно; $p = 0,01$) и глюкокортикостероидов (221 (70%) и 130 (57,3%), соответственно; $p = 0,003$).

На основании выявленных достоверных различий по ряду факторов были рассчитаны их значимости и предиктивная способность в определении риска развития неблагоприятного исхода заболевания (Рисунок 4). Возраст - площадь под кривой (AUC) 0,71 (0,56; 0,86), $p = 0,014$; cut off 70,5 лет (Чувствительность 74%; Специфичность 65%); Тропонин Т - AUC 0,74 (0,56; 0,89), $p = 0,005$; cut off 22 пг/мл (Чувствительность 74%; Специфичность 65%); Нейтрофильно-Лейкоцитарное соотношение - AUC 0,70 (0,58; 0,82), $p = 0,004$; cut off 7,75 (Чувствительность 68%; Специфичность 73%); D-димер - AUC 0,773 (0,64 ; 0,91), $p = 0,001$; cut off 0,85 мкг/мл (Чувствительность 76%; Специфичность 65%); Прокальцитонин - AUC 0,70 (0,56; 0,84), $p = 0,009$; cut off 0,22 нг/мл (Чувствительность 74%; Специфичность 56%), ИЛ-6 - AUC 0,713 (0,57 ; 0,86), $p = 0,011$; cut off 184,7 пг/мл (Чувствительность 86%; Специфичность 48%); лимфоцитопения - AUC 0,67 (0,54; 0,80), $p = 0,014$; cut off $0,98 \times 10^9/\text{л}$ (Чувствительность 76%; Специфичность 54%), гиповитаминоз Д - AUC 0,69 (0,52; 0,86); $p = 0,044$; cut off 9,9 нг/мл (Чувствительность 82%; Специфичность 56%).

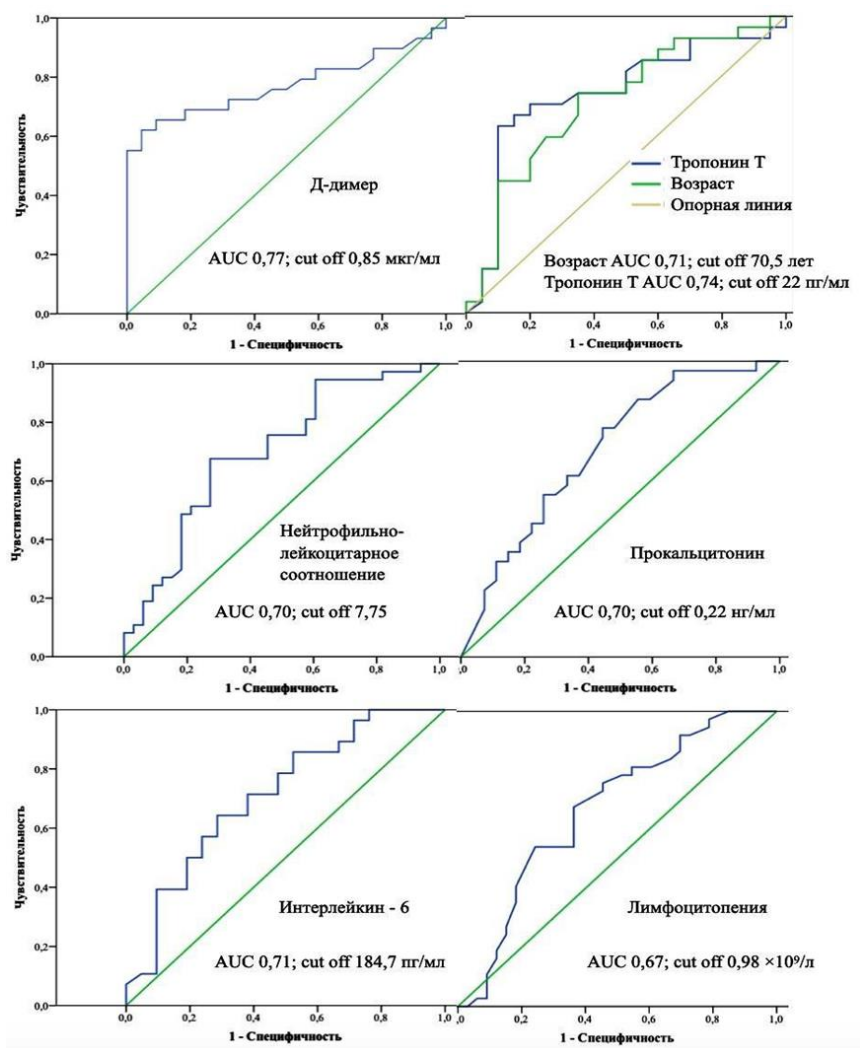


Рисунок 4 - Прогностическое значение возраста, уровня тропонина Т, нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения, D-димера, прокальцитонина, ИЛ-6, лимфоцитопении в определении риска развития неблагоприятного исхода заболевания

На следующем этапе исследования была создана модель прогнозирования летального исхода у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. Для этого с помощью теста Манна-Уитни были выявлены количественные показатели, значительно отличающиеся между группами пациентов с летальным исходом и выжившими. Данные показатели представлены в Таблице 16. В первом столбце приведены показатели перевода количественных данных в бинарные благодаря разделению количественного показателя по индексу Йодена на неблагоприятный исход (летальность) и благоприятный исход (выписан). Для оценки качества перевода в бинарные данные вычислена p value

(вероятность) рассчитана с помощью точного теста Фишера для каждого количественного показателя (столбец 2 Таблицы 17), отношение шансов (OR (Odds Ratio) - отношение шансов) и 95% доверительный интервал для отношения шансов. Отношение шансов – показывает во сколько раз быстрее произойдет неблагоприятный исход (летальность) в группе под воздействием фактора, чем в группе без воздействия фактора (выписан), если отношение шансов больше единицы.

Таблица 17 - Прогностическое влияние параметров на риск летального исхода

Показателей	p value	Отношение шансов 95% Доверительный интервал
Возраст >55 лет	0,0265	1,91 (95% ДИ 1,03; 3,53)
SpO2 при поступлении в орит < 85	> 0,001	2,94 (95% Д 1,7; 4,82)
Лимфоциты < 0,59 (10 ⁹ /л)	> 0,001	2,3 (95% ДИ 1,4; 3,9)
нейтрофилы > 9,1 (10 ⁹ /л)	> 0,001	3,7 (95% ДИ 2,2; 6,0)
Нейтрофил-лимфоцитарное соотношение >12,13	> 0,001	4,5 (95% ДИ 2,5; 8,1)
Тромбоциты < 148 (10 ⁹ /л)	0,0015	2,2 (95% ДИ 1,3; 3,5)
Тропонин Т 1 >17,7	> 0,001	2,7 (95% ДИ 1,6; 4,6)
Тропонин Т 2 > 37	> 0,001	3,5 (95% ДИ 1,9; 6,5)
Креатинин при поступлении >92,8	0,0042	1,9 (95% ДИ 1,2; 3,0)
Прокальцитонин при поступлении >0,238	0,0177	1,7 (95% ДИ 1,1; 2,8)
Билирубин общ >14	0,0288	1,7 (95% ДИ 1,0; 2,7)
D-димер >2,3	0,0105	2,3 (95% ДИ 1,2; 4,7)

Модель, позволяющая прогнозировать риск летального исхода у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 на основании демографических данных, лабораторных и инструментальных показателей представлена в Таблице 18.

Таблица 18 - Вероятность летального исхода от количества показателей/баллов

Сумма баллов	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вероятность летальности, %	0,0	6,67	23,0	34,1	44,0	68,0	63,4	76,0	90,4	100,0	100,0

Примечание: каждый критерий равен 1 баллу

Проведен бивариантный анализ: $\chi^2 = 73,8027$, $p = 0,001$. Затем для оценки качества модели был проведен ROC – анализ. Площадь под ROC кривой составила 0,776 (Рисунок 5). Чувствительность 74%, специфичность 76%.

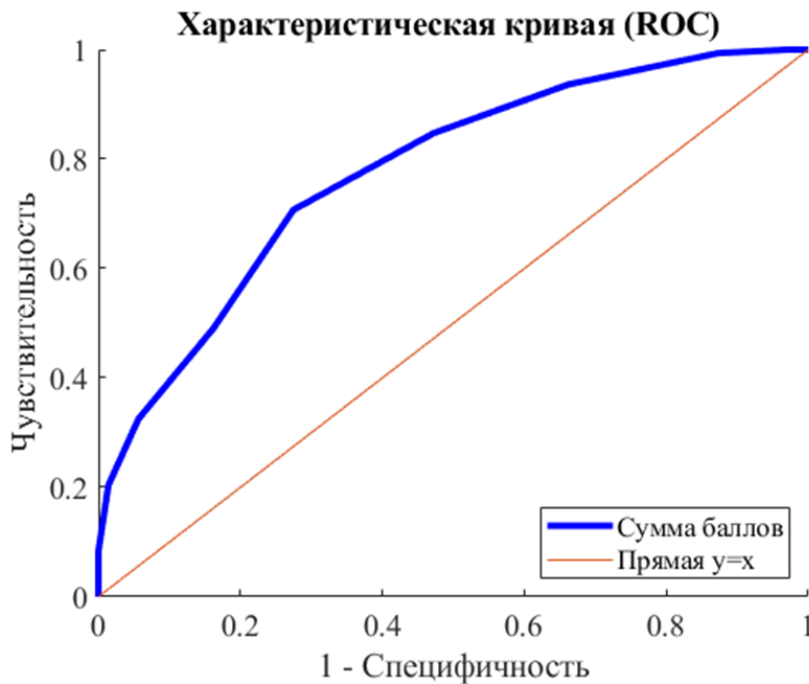


Рисунок 5 - ROC-кривая для модели прогнозирования риска летального исхода. Площадь под ROC кривой = 0,776

Таким образом, анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей пациентов в ОРИТ выявил, что факторами риска неблагоприятного исхода были повышенные нейтрофил-лимфоцитарное соотношение, концентрация глюкозы, тропонина Т, СРБ, прокальцитонина, D-димера, креатинина, сниженные значения SpO₂, лимфоцитов и концентрации витамина D. На основании данных факторов риска была создана модель прогнозирования летального исхода и вероятности проведения ИВЛ у пациентов при поступлении в ОРИТ. У пациентов с пятью и более факторами риска вероятность необходимости ИВЛ и риск развития летального исхода повышаются до 76% и 68%, соответственно. Использование данной модели позволяет выделить группу пациентов крайне высокого риска неблагоприятного исхода и осуществить целенаправленную коррекцию наиболее значимых модифицируемых факторов.

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

При сравнительном анализе данных пациентов первой и второй волны пандемии, поступивших в ОРИТ с тяжелым и крайне тяжелым течением, было выявлено, что пациенты второй волны были старше, чем пациенты первой волны (74 (64; 82) года и 68 (57; 79) лет; $p = 0,001$), однако пациенты не отличались по полу и ИМТ, который был повыше в обеих группах. Демографические данные представлены в Таблице 19.

После распределения пациентов по возрастному спектру обращала на себя внимание минимальное количество пациентов младше 40 лет в обеих волнах пандемии (Рисунок 6, Таблица 19). В отличии от первой волны пандемии, во вторую волну процент пациентов старшей возрастной группы (71-80 лет и старше 80 лет) был достоверно больше (для 71-80 лет: 37 (18,5%) пациентов и 101 (29,4%) пациентов, соответственно; $p = 0,005$ и старше 80 лет: 46 (23%) пациентов и 94 (33,2%) пациентов; $p = 0,012$).

Таблица 19 - Основные характеристики пациентов (n=543), госпитализированных в ОРИТ (первая и вторая волны пандемии)

Характеристика	1 волна (n=200)	2 волна (n=343)	p-value
Лабораторно подтвержденный SARS-CoV-2 (ПЦР), n (%)	180 (90)	208 (60,6)	0,001
Возраст, лет	68 (57; 79)	74 (64; 82)	0,001
Мужчины, n (%)	97 (48,5)	186 (54,2)	0,198
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4 (27,02; 33,08)	30 (27; 34)	0,659
Время от начала заболевания до поступления в ОРИТ, сут	10 (7; 13)	11 (9; 17)	0,001
Время от поступления в стационар до перевода в ОРИТ, сут	2,5 (0; 5)	4 (2; 8)	0,001
Сопутствующие заболевания			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	89 (44,5)	120 (35)	0,059
Артериальная гипертензия, n (%)	138 (69)	250 (72,9)	0,134
Заболевания легких, n (%)	19 (9,5)	30 (8,7)	0,861
Хроническая болезнь почек, n (%)	14 (7)	26 (7,6)	0,737
Заболевания печени, n (%)	6 (3)	9 (2,6)	0,842
Онкологические заболевания, n (%)	17 (8,5)	36 (10,5)	0,392
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	40 (20)	80 (23,3)	0,278
Сахарный диабет, n (%)	66 (33)	93 (27,1)	0,209
Курение, n (%)	13 (6,5)	7 (2)	0,020
Примечание: ОРИТ-отделение реанимации и интенсивной терапии, ПЦР - полимеразная цепная реакция. Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й процентиля)			

Подтверждение диагноза COVID-19 методом ПЦР SARS-CoV-2 в первую волну было значимо чаще, чем во время второй волны пандемии (180 (90%) пациентов и 208 (60,6%) пациентов соответственно, $p = 0,001$). В отличие от первой волны, пациенты второй волны поступали в ОРИТ значимо позже от начала заболевания (10 (7; 13) дней и 11 (9; 17) дней; $p = 0,001$) и от даты госпитализации в стационар (2,5 (0; 5) дня и 4 (2; 8) дней; $p = 0,001$).

Многие больные имели сопутствующие заболевания – ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, сахарный диабет. Отмечено значимое снижение доли курильщиков среди больных с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания во время второй волны пандемии. Сравнительные данные по сопутствующей патологии представлены в Таблице 21.

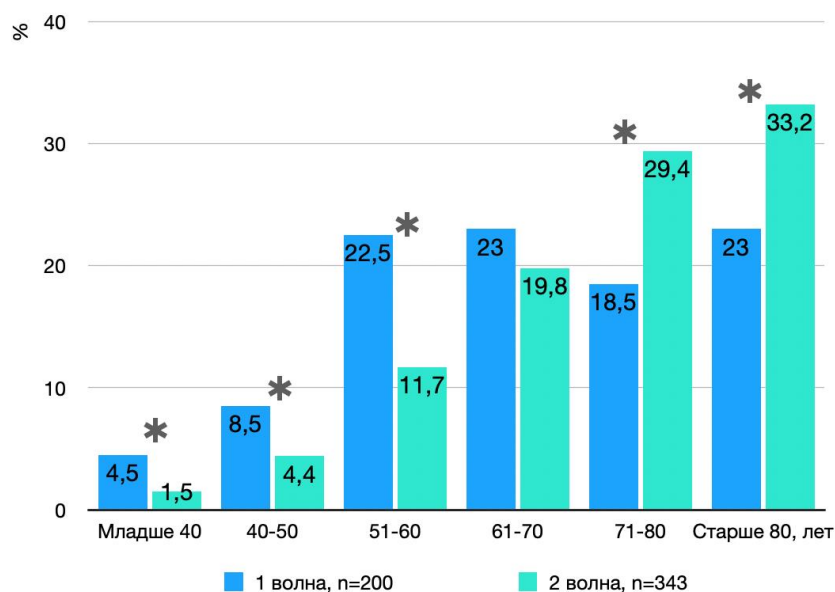


Рисунок 6 - Распределение пациентов (%) по возрасту в двух волнах пандемии (n = 543)

Таблица 20 - Распределение пациентов по возрасту в двух волнах пандемии

Возраст	1 волна	2 волна	р между волнами
Младше 40, n (% в возрастной группе)	9 (4,5)	5 (1,5)	0,031
40-50, n (%)	17 (8,5)	15 (4,4)	0,049
51-60, n (%)	45 (22,5)	40 (11,7)	0,001
61-70, n (%)	46 (23)	68 (19,8)	0,381
71-80, n (%)	37 (18,5)	101 (29,4)	0,005
Старше 80, n (%)	46 (23)	114 (33,2)	0,012

При изучении летальности в ОРИТ у пациентов первой и второй волны пандемии было выявлено, что у пациентов, госпитализированных в первую волну пандемии, летальность была меньше, чем у пациентов второй волны (101/200 (50,5%) пациент и 215/343 (62,7%) пациентов соответственно; $p = 0,006$). Длительность пребывания пациентов в ОРИТ при этом была больше в первую волну (8 (4; 15) дней и 6 (3; 10) дней соответственно; $p = 0,003$).

При сравнении летальности в возрастных группах пациентов первой и второй волны не было выявлено различий по данному показателю, однако в каждой группе во вторую волну была отмечена тенденция к большей летальности (Рисунок 7). Сравнительный анализ летальности в возрастных группах продемонстрировал увеличение данного показателя с каждым десятилетием (Рисунок 8). Статистически значимые различия по летальности были выявлены между пациентами всех возрастных групп и пациентами старше 80 лет ($p=0,001$).

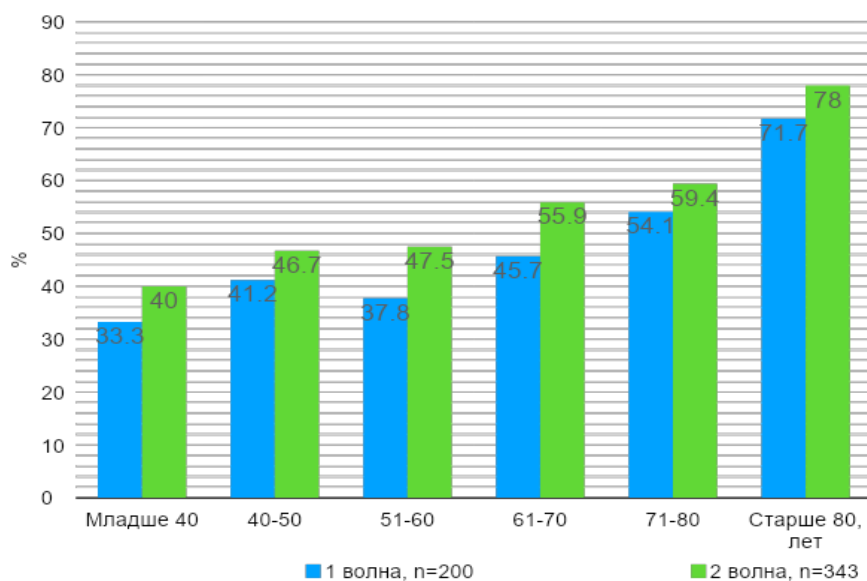


Рисунок 7 - Распределение пациентов (%) по летальности в каждой возрастной группе в двух волнах пандемии (n = 543)

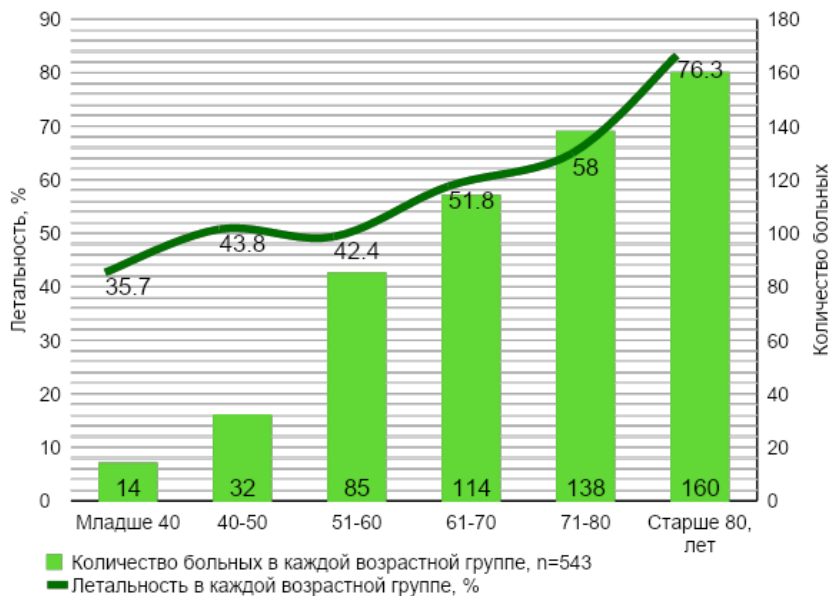


Рисунок 8 - Распределение пациентов по возрасту и летальность в каждой возрастной группе (n = 543)

При изучении и сравнении основных позиций проведенной терапии при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 между двумя волнами пандемии не выявили различий в частоте ИВЛ, при этом длительность ее была значимо меньше во вторую волну (10 (5; 15) дней и 4 (1; 7) соответственно; $p = 0,001$).

В отличие от первой волны пандемии, частота ВКПТ (74 (37%) случая и 80 (23,3%) случаев соответственно; $p = 0,002$) и ее продолжительность были достоверно ниже во вторую волну (1 (1; 4) дней и 0 (0; 2) дней соответственно, $p = 0,001$), в то время как именно в тот период у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью начали применять НИВЛ.

Прон-позиция была применена более чем у половины пациентов и достоверно не отличалась между волнами (Таблица 20). Заместительная почечная терапия (гемодиализ или гемофильтрация) достоверно чаще проводилась у пациентов в первую волну пандемии (35 (17,5%) и 29 (8,4%) соответственно, $p = 0,05$), а делирий, потребовавший применения нейролептиков, регистрировали чаще во вторую волну пандемии (59 (29,5%) и 133 (38,8%) соответственно, $p = 0,013$). Назначения вазопрессорных препаратов, миорелаксантов, ингаляций экзогенного сурфактанта между периодами не отличались. Значимое изменение подходов к терапии наиболее ярко проявилось на примере применения

глюкокортикостероидов (ГКС) и антагонистов рецептора интерлейкина 6. Во вторую волну пандемии начали применение последних и значимо расширили показания для ГКС (46 (23%) и 305 (88,9%) соответственно, $p = 0,001$).

Таблица 21 - Основные исходы заболевания и терапии у пациентов, госпитализированных в ОРИТ (первая и вторая волны пандемии) (n = 543)

Характеристика	1 волна (n=200)	2 волна (n=343)	p-value
ИВЛ, n (%)	140 (70)	233 (68)	0,758
Характеристика	1 волна (n=200)	2 волна (n=343)	p-value
Продолжительность ИВЛ, дни	10 (5; 15)	4 (1; 7)	0,0001
ВПКТ, n (%)	74 (37)	80 (23,3)	0,002
Продолжительность ВПКТ, дни	1 (1; 4)	0 (0; 2)	0,001
НИВЛ, n (%)	-	228 (66,5)	-
Продолжительность НИВЛ, дни	-	3 (1; 6)	-
Прон-позиция, n (%)	122 (61)	265 (77,3)	0,08
Миоплегия, n (%)	100 (50)	171 (49,9)	0,941
Заместительная почечная терапия, n (%)	35(17,5)	29 (8,4)	0,05
Галоперидол, n (%)	59 (29,5)	133 (38,8)	0,013
Терапия норэпинефрином, n (%)	132 (66)	212 (61,8)	0,349
Терапия сурфактантом, n (%)	20 (10)	32 (9,3)	0,913
Терапия глюкокортикостероидами, n (%)	46 (23)	305 (88,9)	0,001
Антагонисты рецептора/блокаторы ИЛ-6, n (%)	-	108 (31,5)	-
Летальность, n (%)	101 (50,5)	215 (62,7)	0,006
Длительность госпитализации в ОРИТ, дни	8 (4; 15)	6 (3; 10)	0,003
Длительность госпитализации в стационаре, дни	17 (11; 22,8)	17 (11; 24)	0,719
Примечание: ВКПТ – высокопоточная кислородотерапия, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, ГКС – глюкокортикостероиды, АТ – антитела, ИЛ-6 – интерлейкин 6			

При сравнительном анализе лабораторных показателей пациентов ОРИТ при поступлении, через 48 часов, на 5-ые и 10-ые сутки в 1-ю и 2-ю волны пандемии обращают на себя внимание многочисленные значимые различия. В Таблицах 21-23 представлены достоверные отличия лабораторных показателей у пациентов первой и второй волн пандемии: гемоглобин с 1-х по 10-е сутки наблюдения, лейкоциты и нейтрофилы также на всех этапах измерения с соответствующим нейтрофил-лимфоцитарным соотношением, лактат с 1-х по 10-е сутки, высокочувствительный тропонин Т, креатинин и глюкоза крови, D-димер (на 10-е сутки госпитализации) были значимо выше во 2-ю волну пандемии. Эти лабораторные изменения в совокупности косвенно свидетельствуют о более тяжелом состоянии больных в этот период эпидемии. Подтверждением этому являются приведенные в Таблицах 22-24 достоверно более низкие во вторую волну уровни альбумина, тромбоцитов и лимфоцитов на всех этапах исследования, а также парциальное напряжение кислорода (pO_2) артериальной крови.

Помимо этого, выявили более низкий уровень СРБ во вторую волну, что, возможно, связано с более активным применением моноклональных антител и кортикостероидов в рамках патогенетического лечения SARS-CoV-2 в этот период. Также зафиксировали достоверно меньший уровень прокальцитонина в течение времени наблюдения во вторую волну пандемии. Уровни ферритина, D-димера (при поступлении и в первую неделю госпитализации), билирубина, АЛТ и АСТ, интерлейкина 6 в группах достоверно не отличались.

Таблица 22 - Динамика показателей клинического анализа крови в течение 10 суток госпитализации в ОРИТ, n = 543

Показатель	1 волна (n=200)	2 волна (n=343)	p-value
Гемоглобин г/л (при поступлении)	131.2 (111,3; 146,0)	134 (120; 149)	0,0001
Гемоглобин, г/л (5-е сутки)	176 (103; 128)	127 (114; 143)	0,001
Гемоглобин, г/л (10-е сутки)	108 (94; 121)	124 (109; 138)	0,001
Тромбоциты, 10 ⁹ /Л (при поступлении)	211 (161,18; 294)	197 (143; 257)	0,025
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (через 48 ч)	224 (161; 300)	130 (117;143)	0,0001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, (5-е сутки)	218 (146; 316)	179 (115; 247)	0,001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (10-е сутки)	212 (130; 300)	147 (148; 205)	0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (при поступлении)	8,6 (6,6; 12)	10,8 (7,8; 14,8)	0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (через 48 ч)	9 (6,4; 10,1)	11,4 (8,5; 14,9)	0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (5-е сутки)	10,3 (7,0; 13,8)	11,1 (8,8; 15,8)	0,002
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (10-е сутки)	11,2 (7,5; 16,6)	13,1 (9,5; 18,6)	0,052
Лимфоциты, 10 ⁹ /л (при поступлении)	0,81 (0,54; 1,12)	0,76 (0,5; 1,2)	0,981
Лимфоциты, 10 ⁹ /л (через 48 ч)	0,71 (0,57; 1,1)	0,62 (0,40; 0,98)	0,013
Лимфоциты, 10 ⁹ /л (5-е сутки)	0,77 (0,45; 1,1)	0,65(0,42; 1,05)	0,166
Лимфоциты, 10 ⁹ /л (10-е сутки)	0,9 (0,54; 1,2)	0,57 (0,35; 0,97)	0,001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л (при поступлении)	7,36 (5,16; 10,6)	9,2 (6,7; 14)	0,001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л (через 48 ч)	7,8 (5,0; 9,9)	10,5 (7,3; 14,4)	0,001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л (5-е сутки)	8,9 (6,1; 12,0)	10,7 (7,6; 14,6)	0,001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л (10-е сутки)	9,7 (6,1; 15,4)	11,8 (8,4; 16,4)	0,031
НЛС (при поступлении)	9,2 (5,8; 14,1)	11,8 (6,7; 20)	0,002
НЛС (через 48 ч)	9,9 (5,9; 17,6)	16 (9; 27)	0,001
НЛС (5-е сутки)	13 (6,7; 20,4)	17,9 (8,7; 28)	0,001
Примечание: НЛС - нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение. Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля)			

Таблица 23 - Динамика показателей маркеров воспаления и биохимического анализа крови в течение 10 суток госпитализации в ОРИТ, n=543

Показатель	1 волна (n=200)	2 волна (n=343)	p –value
С-реактивный белок, мг/л (при поступлении)	126 (70,3; 200,25)	73 (25; 152)	0,001
С-реактивный белок, мг/л (через 48 ч)	138 (67; 220)	58,9 (19,9; 118,7)	0,001
С-реактивный белок, мг/л (5-е сутки)	119 (44; 221)	29,4 (7,8; 80,9)	0,001
С-реактивный белок, мг/л (10-е сутки)	159 (74; 239)	36 (4,6; 161,7)	0,001
Прокальцитонин, нг/мл (при поступлении)	0.30 (0.143; 0.837)	0.16 (0.09; 0.42)	0.001
Прокальцитонин, нг/мл (через 48 ч)	0,89 (0,33; 2,4)	0,23 (0,10; 1,19)	0,001
Прокальцитонин, нг/мл (5-е сутки)	0,95 (0,34; 3,6)	0,25 (0,09; 1,15)	0,001
Прокальцитонин, нг/мл (10-е сутки)	1,24 (0,51; 6,6)	0,51 (0,14; 4,44)	0,007
D-димер, мкг/л (10-е сутки)	1,37 (0,74; 2,37)	2,9 (1,2; 3,5)	0,012
Альбумин, ммоль/л (при поступлении)	32 (29; 36)	31 (28; 33)	0,001
Креатинин, мкмоль/л (при поступлении)	74,5 (62,95; 102,5)	80 (67; 111)	0,043
Тропонин Т, пг/мл (при поступлении)	26,55 (11,98; 88,9)	45,4 (17; 164)	0,009
Витамин D, нг/мл (при поступлении)	10,4 (6,6; 15,0)	17 (11; 32)	0,021
Глюкоза, ммоль/л (при поступлении)	8,1 (6,4; 11)	8,8 (7,1; 11,3)	0,002
Примечание: Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля)			

Таблица 24 - Динамика показателей лактата и газового состава артериальной крови в течение 10 суток госпитализации в ОРИТ, n=543

Показатель	1 волна (n=200)	2 волна (n=343)	P-value
Лактат, ммоль/л (при поступлении)	1,5 (1,2; 2,1)	2,1 (1,7; 2,9)	0,001
Лактат, ммоль/л (через 48 ч)	1,6 (1,3; 2,1)	2,4 (2; 3,1)	0,001
Лактат, ммоль/л (5-е сутки)	1,9 (1,4; 2,6)	2,8 (2,2; 3,6)	0,001
Лактат, ммоль/л (10-е сутки)	1,8 (1,2; 2,5)	2,9 (2,1; 4,5)	0,001
PaO ₂ , мм рт ст (при поступлении)	75,7 (58,9; 92,5)	60,4 (45,1; 79,2)	0,001
PaO ₂ , мм рт ст (через 48 ч)	86 (73; 114)	73 (59; 85)	0,001
PaO ₂ , мм рт ст (5-е сутки)	88 (73; 108)	72 (58; 97)	0,001
PaO ₂ , мм рт ст (10-е сутки)	85 (72; 111)	75 (59; 94)	0,001
Примечание: Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля) PaO ₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови			

При сравнении параметром ЭхоКГ у пациентов первой и второй волны было выявлено, что в первую волну достоверно чаще отмечали признаки гиповолемии - ниже были показатели конечно-диастолического объема, конечно-систолического объема и ударного объема, чаще коллабирование нижней полой вены более 50%). Во второй период пандемии реже регистрировали тромбоз вен нижних конечностей (67 (33,5) случаев и 84 (24,5) случаев, соответственно; p = 0,024) (Таблица 25).

Таблица 25 - Результаты трансторакальной ЭХО КГ, УЗИ вен и распространенность осложнений у пациентов первой и второй волн

Параметр	1 волна (n=200)	2 волна (n=343)	p-value
ФИЛЖ, %	56 (54,0; 57,75)	56 (55; 58)	0,133
КСО, мл	41 (36,0; 46,0)	37 (31; 45)	0,001
КДО, мл	94 (84,0; 105,0)	80 (70; 100)	0,001
УО, мл	52 (45,0; 57,25)	46 (40; 55)	0,001
ДЛА, mmHg	37 (30,0; 45,0)	40 (32; 49)	0,059
Коллабирование нижней полой вены >50%, n (%)	143 (71,5)	263 (76,7)	0,001
Тромбоз вен нижних конечностей, n (%)	67 (33,5)	84 (24,5)	0,024
Ишемические осложнения, n (%)	20 (10)	36 (10,5)	0,855
Геморрагические осложнения, n (%)	3 (1,5)	16 (4,7)	0,056
ТЭЛА, n (%)	4 (2)	6 (1,7)	0,834
Примечание: ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка, КСО – конечно-систолический объем, КДО – конечно-диастолический объем, УО – ударный объем, ДЛА – давление в легочной артерии, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии			

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

В исследование включены 103 взрослых пациента с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, у которых был определен уровень 25(OH)D. Средний возраст пациентов составил 67±13,7 (диапазон от 28 до 95) лет. Соотношение мужчин и женщин статистически не отличалось. У 90% больных были подтверждены данные о наличии SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции.

У 94% пациентов (97/103) выявлено снижение уровня витамина D [25(OH)D] — 11 (7/15) нг/мл: в 37% (38/103) — дефицит витамина D (от 10 до 19,9 нг/мл), в 46% (47/103) — тяжелый дефицит витамина D (<10 нг/мл), в 12% (12/103) — недостаточность витамина D (от 20 до 29,9 нг/мл). Нормальный уровень витамина D (≥ 30 нг/мл) обнаружен лишь у 6% пациентов (6/103) (Рисунок 9).

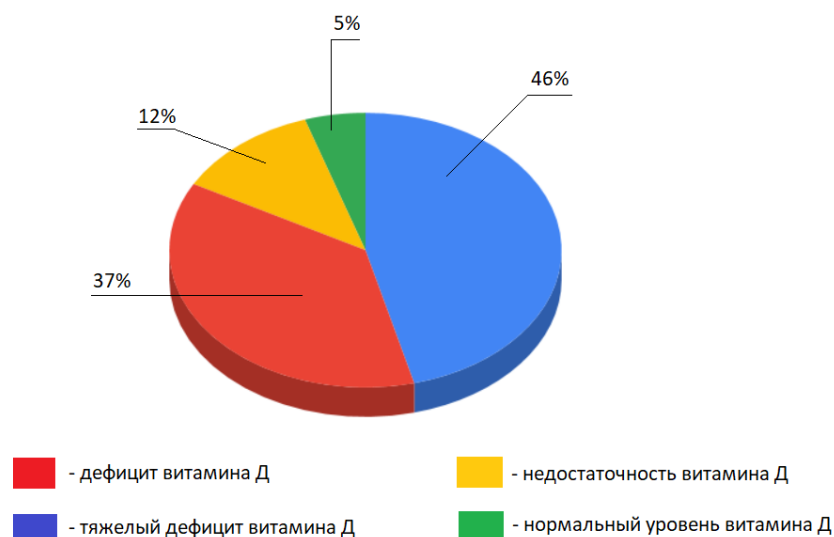


Рисунок 9 - Распространенность дефицита витамина D у пациентов с COVID-19 в ОРИТ (n = 103)

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

Площадь под ROC-кривой составила 0,69 (95% ДИ: 0,52; 0,86; p = 0,044), чувствительность 82% и специфичность 56% (Рисунок 10). Пороговое значение для концентрации 25(OH)D составило 9,9 нг/мл.

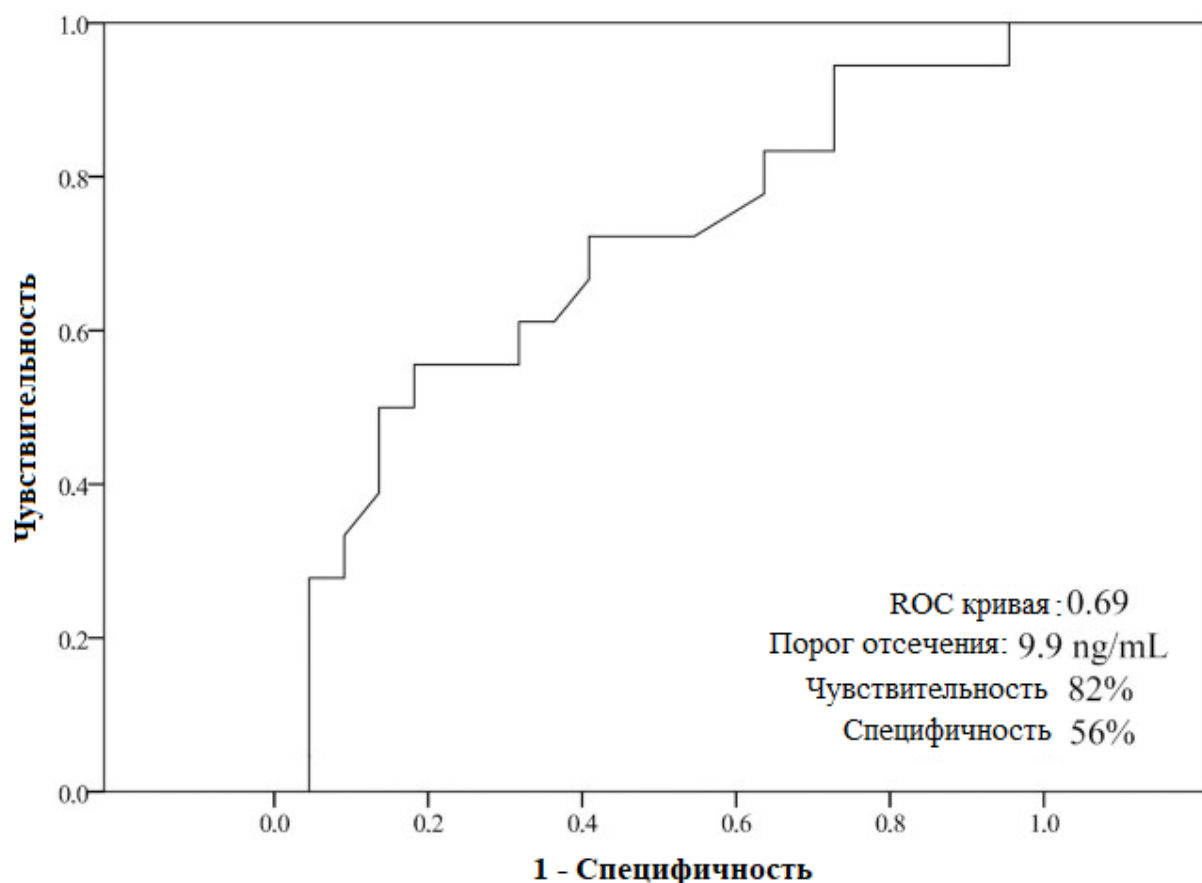


Рисунок 10 - ROC кривая для концентрации 25(OH)D как предиктора риска летальности у пациентов с COVID-19. Площадь под ROC-кривой = 0,69

На основании порогового значения витамина D 9,9 нг/мл пациенты были разделены на две группы: группа пациентов с тяжелым дефицитом ($25(\text{OH})\text{D} \leq 9,9$ нг/мл) и группа пациентов с дефицитом ($25(\text{OH})\text{D} 10-19,9$ нг/мл) (Таблица 25). В группе с дефицитом витамина D ($10-19,9$ нг/мл) летальность составила 42%, в группе с тяжелым дефицитом витамина D ($\leq 9,9$ нг/мл) — 66% ($p=0,018$). Больные с тяжелым дефицитом витамина D были достоверно старше (58 (52,8; 69) лет и 70 (57,5;82) лет, соответственно; $p = 0,014$). Кроме этого, пациенты данной группы чаще страдали сахарным диабетом (5 (13%) пациентов и 16 (43%) пациентов, соответственно, $p = 0,059$). Характеристики пациентов двух групп представлены в Таблице 26.

Таблица 26 - Характеристика и исходы пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня витамина D

	25(ОН)D нг/мл, n = 38	10-19,9	25(ОН)D ≤ 9,9 нг/мл, n = 47	p
Клиническая характеристика				
Возраст, лет	58 (52,8; 69)		70 (57,5;82)	0,014
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4 (25,2; 33,1)		29,8 (28,2; 33.2)	0,144
Мужчины, n (%)	19 (50)		23 (50)	0,739
Сопутствующая патология, n (%)				
ИБС, n (%)	17 (45)		20 (43)	0,721
АГ, n (%)	28 (74)		31 (66)	0,250
Прием ингибиторов АПФ, n (%)	15 (40)		18 (38)	0,789
ХБП, n (%)	1 (3)		4 (9)	0,147
Заболевания печени, n (%)	1 (3)		1 (2)	-
Сахарный диабет, n (%)	5 (13)		16 (43)	0,059
Заболевания легких, n (%)	5 (13)		5 (11)	0,801
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	9 (24)		8 (17)	0,860
Онкологические заболевания, n (%)	2 (5)		5 (11)	0,184
Исходы				
Продолжительность пребывания в ОРИТ, дни	9 (3; 17)		11 (5; 17)	0,752
Продолжительность пребывания в клинике, дни	20 (13;26)		14 (10; 23)	0,278
ИВЛ, n (%)	22 (58)		40 (85)	0,031
Продолжительность ИВЛ, сутки	15 (9; 23)		12 (7; 15)	0,31
Летальность в ОРИТ, n (%)	16 (42)		31 (66)	0,018
Примечание: Данные представлены в виде медианы и процентилей (0,25—0,75), абсолютных (n) и относительных (%) частот. ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, ИБС - ишемическая болезнь сердца, АГ - артериальная гипертензия, АПФ - ангиотензин-превращающий фермент, ХБП - хроническая болезнь почек, ИВЛ - искусственная вентиляция легких				

Из лабораторных показателей в группах пациентов с витамином D 9,9 нг/мл достоверные различия были выявлены по числу лейкоцитов ($p = 0,045$), нейтрофильно-лимфоцитарному соотношению ($p = 0,017$), НКТ клеткам ($p = 0,019$), и отмечалась тенденция в повышении концентрации D-димера ($p = 0,05$) и тропонина Т ($p = 0,054$) (Таблица 27).

Таблица 27 - Лабораторные показатели пациентов с COVID-19 в зависимости от концентрации витамина D

Показатель	25(OH)D 10-19,9 нг/мл, n = 38	25(OH)D ≤ 9,9 нг/мл, n = 47	p
Лейкоциты, $10 \times 9/\text{л}$	7,6 (8,5; 5,8)	9,3 (7,5; 12,0)	0,045
НКТ клетки (CD3+CD56+CD16+), % (n < 10)	1.5 (0.8; 2.8) (n = 26)	0.5 (0.2; 0.9) (n = 14)	0.019
НК клетки (CD3-CD56+CD16+), % (n 9,9–22,0)	1.8 (0.9; 2.6) (n = 26)	1.2 (0.9; 3.5) (n = 14)	0,42
Нейтрофильно -лимфоцитарный индекс	6,6 (4,6; 8,7)	11,1 (8,3; 15,6)	0,017
Тромбоциты, $10 \times 9/\text{л}$	186,5 (151,6; 241,3)	216 (177; 297)	0,098
Тропонин Т, пг/мл	13,2 (8,9; 31,5)	34 (14,5; 112,8)	0,054
Ферритин, мкг/л	868 (470; 1800)	802 (382,5; 1360)	0,346
Интерлейкин-6, пг/мл	141 (62; 772)	191 (63,8; 644,5)	0,898
D-димер, мкг/л	0,59 (0,35; 1,18)	1,67 (0,69; 3,08)	0,05
Фибриноген, г/л	4,23 (3,42; 5,56)	3,93 (3,06; 5,79)	0,265
Прокальцитонин, нг/мл	0,22 (0,11; 0,53)	0,42 (0,45; 2,22)	0,136
C-реактивный белок, мг/л	114 (82,3; 167,3)	175 (94,3; 265,3)	0,162

Выявлено, что у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, было значительно снижение субпопуляции лимфоцитов - НК-клеток и НКТ-клеток, количество НКТ-клеток было на 67% меньше в группе пациентов с концентрацией 25(OH)D ≤ 9,9 нг/мл ($p = 0,019$).

Продолжительность пребывания пациентов в ОРИТ (9 (3; 17) дней и 11 (5; 17) дней; $p = 0,752$) и пребывания в стационаре (20 (13; 26) дней и 14 (10; 23) дней; $p = 0,278$) не различались между группами. ИВЛ проводилась чаще в группе пациентов с концентрацией витамина D $\leq 9,9$ нг/мл, чем в группе пациентов с концентрацией витамина 10 - 19,9 нг/мл (85% и 58%, $p=0,031$; ОШ 4,14; 95% ДИ 1,48 – 11,63), при этом количество дней ИВЛ между группами не отличались (15 (9; 23)) дней и 12 (7; 15) дней, соответственно; $p = 0,31$).

Кривые выживаемости Каплана-Мейера для концентраций 25(OH)D при поступлении в ОРИТ показали, что 60-дневная летальность была выше у лиц с концентрацией 25(OH)D в сыворотке $\leq 9,9$ нг/мл ($n = 47$, 71%), чем у пациентов с концентрацией более 10 нг/мл ($n = 38$, 31%) ($p = 0,065$) (Рисунок 11). У пациентов с концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови $\leq 9,9$ нг/мл риск смерти был в 5,6 раз выше, чем у пациентов с концентрацией более 10 нг/мл (ОШ: 5,63; 95% ДИ: 1,35 - 23,45; $p = 0,018$).

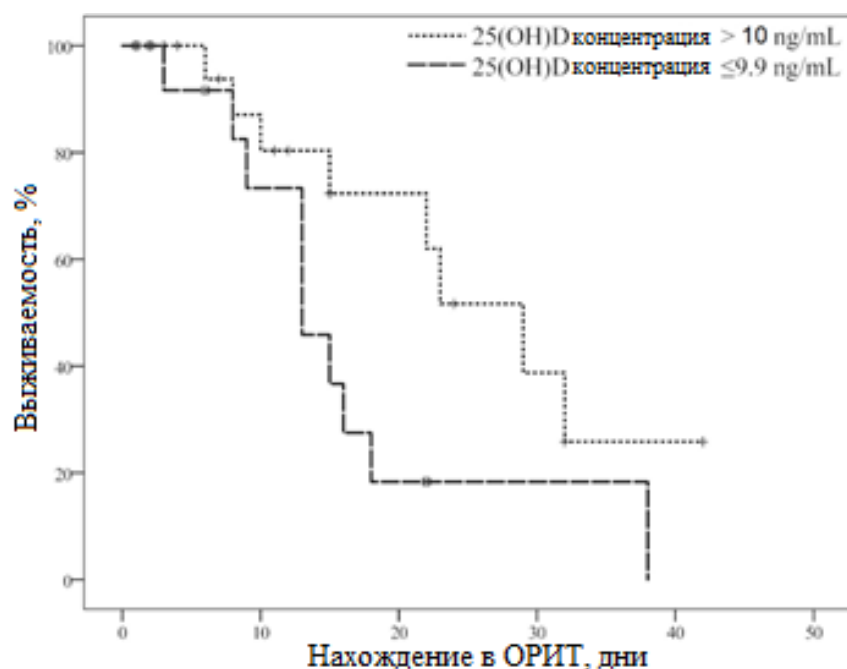


Рисунок 11 - Кривые выживаемости пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня витамина D (Каплан-Майер)

Чтобы лучше определить связь между недостаточностью витамина D и течением COVID-19, мы исследовали концентрацию 25(OH)D в сыворотке у

амбулаторных пациентов с COVID-19 и у пациентов без COVID-19. Кроме этого, мы проанализировали концентрацию 25(OH)D в сыворотке и заболеваемость COVID-19 у этих пациентов, которые условно разделили 2 возрастные группы (аналогично возрастной группе нашего исследования).

Среди 25 амбулаторных пациентов с COVID-19 у 8 (32%) была недостаточность витамина D, а у 12 (48%) был дефицит витамина D. Различий между концентрациями 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от возрастной группы не было ($P = 0,24$). Ни один из пациентов не был госпитализирован с COVID-19 (Таблица 28).

Таблица 28 - Концентрация 25(OH)D у амбулаторных пациентов с COVID-19 разных возрастных группах

	Средний возраст, n=7	Пожилой возраст, n=18
Возраст, годы	48 (41; 54)	72 (65.5; 80)
25(OH)D, нг/мл	23.9 (17.5; 31)	17.6 (14.08; 27.3)
Госпитализация по поводу COVID-19	0	0
Числовые данные выражены в виде медианы (межквартильный размах). $P=0.238$ для концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке между группами (критерий Манна-Уитни). 25(OH)D, сывороточный 25-гидроксивитамин D.		

Недостаточность и дефицит витамина D среди амбулаторных пациентов без COVID-19 ($n = 31$) составили 6 (19%) и 10 (32%), соответственно. Не выявлено межгрупповых различий ни по одному из исходов, включая частоту госпитализаций из-за прогрессирования COVID-19 и заболеваемость COVID-19 (Таблица 29).

Таблица 29 - Концентрация 25(OH)D и заболеваемость COVID-19 у амбулаторных больных разных возрастных групп

	Средний возраст, n=31	Пожилой возраст, n=19
Возраст, годы	40 (35; 45)	66 (60; 71)
25(OH)D, нг/мл	24,5 (15,5; 39)	21,7 (13,05; 30,05)
Заболеваемость COVID-19, n (%)	11 (35,5)	8 (42,1)
Числовые данные выражены в виде медианы (межквартильный размах). P = 0,442 для концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке между группами (критерий Манна-Уитни), P = 0,711 для пациентов с положительным результатом на COVID-19 между группами (критерий Фишера); 25(OH)D, сывороточный 25-гидроксивитамин D.		

Не было различий между концентрациями 25(OH)D в сыворотке крови в группах пациентов с COVID-19 (n = 19) и без COVID-19 (n = 31) (P = 0,94) (Таблица 30).

Таблица 30 - Концентрация 25(OH)D и возраст амбулаторных пациентов с разным статусом COVID-19

	non-COVID-19, n=31	COVID-19, n=19
Возраст, годы	43 (38; 62)	49 (36; 65)
25(OH)D, нг/мл	21,7 (13,3; 33)	24,5 (13,8; 30,5)
Числовые данные выражены в виде медианы (межквартильный размах). P = 0,936 для концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке между группами (критерий Манна-Уитни), P = 0,711 для возраста между группами (критерий Фишера) 25(OH)D, сывороточный 25-гидроксивитамин D.		

Концентрации 25(OH)D в сыворотке амбулаторных пациентов с COVID-19 и без COVID-19 были значительно выше, чем у пациентов с тяжелым и крайне

тяжелым течением COVID-19, поступивших в ОРИТ (22,5 (13,8; 32,5) нг/мл и 12,0 (8,7; 15,0) нг/мл соответственно; $p < 0,001$).

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

3.5. Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

3.5.1. Тромботические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

У включенных в исследование 442 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, поступивших в ОРИТ, тромботические осложнения возникли у 87 (19,7%) пациентов. В структуре данных осложнений венозные тромботические осложнения были диагностированы у 53 (61%) пациентов: у 42 (48,4%) пациентов - это тромбозы в системе глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, у 11 (12,6%) - ТЭЛА. Артериальные тромботические осложнения были выявлены у 34 (39%): острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу - у 19 (21,8%), инфаркт миокарда - у 11 (12,6%), периферический/мезентериальный тромбоз - у 4 (4,6%). Структура тромботических осложнений представлена на Рисунке 12.

Тромботические осложнения (n = 87)



Рисунок 12 - Структура тромботических осложнений у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (n = 442)

Нужно отметить, что при поступлении в ОРИТ у 87 пациентов (19%) из 442 пациентов были диагностированы тромбозы в системе глубоких или поверхностных вен. Эти пациенты не были включены в структуру тромботических осложнений так как тромбозы развились в стационаре или дома.

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

Демографические данные и клиническая характеристика пациентов с тромботическими осложнениями и без таковых представлены в Таблица 31.

Таблица 31 - Клиническая характеристика и исходы пациентов в зависимости от наличия или отсутствия тромботических осложнений (n = 442)

Показатель	Пациенты с тромботическими осложнениями, n = 87	Пациенты без тромботических осложнений, n = 355	p
Клиническая характеристика			
Возраст, лет	69,5 (58; 78)	72 (60; 82)	0,043
Индекс массы тела, кг/м ²	30,6 (29; 33)	29,7 (27; 34)	0,404
Мужчины, n (%)	48 (55,1)	186 (51)	0,642
COVID-19 положительный, n (%)	62 (79,5)	256 (70,3)	0,875
КТ легких (3-4 степени), n (%)	50 (64,1)	186 (51,1)	0,395
SpO ₂ , %	85 (78; 90)	87 (80; 92)	0,228
SOFA, баллы	2 (1; 3)	2 (1; 2)	0,288
Сопутствующая патология			
ИБС, n (%)	32 (36,7)	133 (37,4)	0,550
Артериальная гипертензия, n (%)	61 (70,5)	252 (70,9)	0,927
Заболевания легких, n (%)	11 (12,6)	31 (8,7)	0,242
ХБП, n (%)	4 (4,5)	27 (7,6)	0,627
Заболевания печени, n (%)	1 (1,1)	10 (2,1)	0,698
Онкологические заболевания, n (%)	5 (5,7)	41 (9)	0,305
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	18 (20,6)	72 (15,8)	0,523
Сахарный диабет, n (%)	27 (31,0)	112 (24,6)	0,927
Лекарственная и респираторная терапия			
Сурфактант, n (%)	9 (10,3)	40 (8,9)	0,844

Продолжение Таблицы 31

Моноклональные антитела, n (%)	59 (67,9)	230 (64,8)	0,585
Глюкокортикостероиды, n (%)	20 (23)	69 (19,5)	0,225
ИВЛ, n (%)	68 (78,2)	227 (64)	0,012
Продолжительность ИВЛ, сутки	10 (5; 20)	5 (2; 9)	0,001
НИВЛ, n (%)	37 (42,5)	154 (43,3)	0,398
Продолжительность НИВЛ, сутки	4 (1; 6,8)	3 (1; 6)	0,431
Использование нейро-мышечных релаксантов, n (%)	56 (64,3)	168 (47,3)	0,005
Использование норэпинефрина, n (%)	65 (74,7)	206 (58)	0,006
Делирий, n (%)	42 (48)	114 (32)	0,005
Исходы			
Продолжительность пребывания в ОРИТ, дни	11 (7; 23)	6 (3; 11)	0,001
Продолжительность пребывания в клинике, дни	21 (14; 32)	17 (11; 23)	0,001
Выписано домой, n (%)	30 (34,5)	165 (46,4)	0,058
Примечание: Данные представлены в виде медианы и процентилей (0,25—0,75), абсолютных (n) и относительных (%) частот. КТ - компьютерная томография, ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ХБП - хроническая болезнь почек, ИВЛ - искусственная вентиляция легких, НИВЛ - неинвазивная искусственная вентиляция легких, SOFA - The Sequential Organ Failure Assessment			

Статистически значимые различия у пациентов с тромбозами и без тромбозов получены только по возрасту (69,5 (58; 78) и 72 (60; 82) лет соответственно, $p=0,043$). В группе пациентов с тромботическими осложнениями использование ИВЛ (78,2% и 64,0%, $p = 0,012$), применение нейромышечных релаксантов (64,3% и 47,3%, $p = 0,005$) и норэпинефрина (74,7% и 58%, $p = 0,005$) более суток зарегистрировано статистически значимо чаще, чем в группе пациентов без тромботических осложнений (Таблица 31). У пациентов с тромбозами чаще

развивался делирий (42 (48,3%) пациентов и 114 (32,1%) пациентов, соответственно; $p = 0,005$). Частота развития геморрагических осложнений у пациентов с тромбозами и без тромбозов не различалась.

Пациенты, у которых развились тромботические осложнения, отличались значительно более высокими концентрациями ферритина ($p = 0,026$), С-реактивного белка ($p = 0,004$) и тропонина Т ($p = 0,012$) при поступлении в ОРИТ в сравнении с пациентами без тромботических осложнений (Таблица 32).

Таблица 32 - Лабораторные показатели пациентов в зависимости от наличия или отсутствия тромботических осложнений ($n = 442$)

	Пациенты с тромботическими осложнениями, $n = 87$	Пациенты без тромботических осложнений, $n = 355$	p
Лейкоциты, $10 \times 9/\text{л}$	9 (7; 12,5)	10 (7,5; 14,1)	0,193
Лимфоциты, $10 \times 9/\text{л}$	0,85 (0,5; 1,2)	0,8 (0,54; 1,12)	0,439
Нейтрофильно - лимфоцитарный соотношение	9,2 (5,6; 14,4)	10,8 (6,2; 17,4)	0,254
Тромбоциты, $10 \times 9/\text{л}$	205 (158; 298)	205 (153; 265)	0,487
Ферритин, мкг/л	1393 (554; 1913)	800 (458; 1292)	0,026
Интерлейкин - 6, пг/мл	105,6 (62; 173)	107 (33; 381)	0,837
D-димер, мкг/л	0,69 (0,5; 1,2)	0,73 (0,4; 1,5)	0,658
Фибриноген, г/л	4,2 (3,3; 5,4)	4 (3; 4,9)	0,412
С-реактивный белок, мг/л	139 (71; 202)	87 (33; 160)	0,004
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	44,5 (31; 58,5)	41 (30; 61)	0,754
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	35 (24; 55)	33 (22; 57)	0,583
Креатинин, мкмоль/л	81 (67; 110)	77 (65; 104)	0,329
Билирубин, мкмоль/л	12 (8; 16,4)	11 (7,9; 16)	0,591
Тропонин Т, нг/л	31 (15; 203)	24 (11; 69)	0,012

Продолжение Таблицы 32

Глюкоза, ммоль/л	8,5 (7; 10,5)	8,7 (6,8; 11,1)	0,936
Параметры тромбоэластограммы (n = 37)	n = 8	n = 29	
R, мин (9 - 27)	8,2 (3,9-23,1)	11,1 (7,8-18,5)	0,664
k, мин (2 - 9)	4,8 (1,6-17,9)	5,5 (2,3-7,2)	0,830
Angle alpha, градус (22- 58)	39,6 (13,4-66,9)	42,5 (33,4-60,2)	1,000
МА, мм (44 - 64)	67,7 (29,5-71,8)	61,8 (49,2-73,6)	0,355
Примечание: Данные представлены в виде медианы и процентилей (0,25—0,75). R (reaction time) - время реакции, k (kinetic time) - время коагуляции, angle alpha - угол альфа, МА (maximum amplitude) - максимальная амплитуда			

У пациентов со сниженным клиренсом креатинина (n = 64) медиана уровня анти-Ха активности составила 0,90 (0,68; 1,00), и ее значения не различались между группами пациентов с ВТЭО и без ВТЭО.

При исследовании антигена фактора фон Виллебранда у 54 пациентов выявлена тенденция к его увеличению у пациентов с тромботическими осложнениями (415 (362; 692) и 367 (272; 457), соответственно, p = 0,07).

Данные тромбоэластографии доступны у 37 пациентов (см. Таблицу 31). В группе пациентов с тромботическими осложнениями данные тромбоэластографии отражали профиль гиперкоагуляции, характеризующийся уменьшением времени реакции (reaction time — R) и превышением верхнего референсного диапазона максимальной амплитуды (maximum amplitude — МА). Однако не выявлены статистически значимые различия ни по одному из этих параметров между обеими группами (см. Таблицу 32).

При изучении данных лабораторных показателей у 54 пациентов в динамике выявлено, что в 1-е сутки пребывания в ОРИТ у пациентов с ВТЭО уровни АФВ (528 (442; 685) % и 400 (310; 453)%, соответственно; p = 0,008) и ИЛ-6 (1400 (321; 1400) пг/мл и 110 (40; 855) пг/мл, соответственно; p = 0,049) были статистически значимо выше, чем у пациентов без ВТЭО, в то время как уровень АТ III (44 (27,75;

72,5) % и 71 (57,0; 88,0) %, соответственно; $p = 0,040$) был ниже у пациентов с ВТЭО. На 7-е сутки у пациентов с выявленными новыми случаями ВТЭО уровень АФВ (536 (443,5; 695,5) % и 406 (310,0; 457,0) %, соответственно; $p = 0,016$) был по-прежнему выше, чем у пациентов без тромбозов при статистически значимом более низком уровне протеина С (73 (53,0; 96,0) % и 105 (82,0; 135,0) %, соответственно; $p = 0,043$). Данные представлены в Таблице 33.

Таблица 33 - Лабораторные показатели пациентов с COVID-19 на 1-ые и 7-ые сутки (n=54)

Показатель	1-е сутки в ОРИТ			7-е сутки в ОРИТ		
	Пациенты с ВТЭО (n=6)	Пациенты без ВТЭО (n=27)	p-value	Пациенты с ВТЭО (n=4)	Пациенты без ВТЭО (n=17)	P
Тромбоциты, $10^9/л$	199 (150,6; 284,5)	214,6 (164,0; 295,3)	0,328	212,7 (183,3; 311,68)	212 (160,6; 283,2)	0,411
D-димер, мкг/л	1,46 (1,00; 3,50)	0,98 (0,42; 2,40)	0,275	1,0 (0,98; 5,28)	1,2 (0,43; 2,4)	0,575
Протеин S, %	71,5 (52,75; 90,0)	69 (55,0; 79,0)	0,726	78 (50,0; 100,5)	69 (55,0; 79,0)	0,467
Протеин С, %	89,5 (57,0; 106,5)	101 (81,0; 135,0)	0,129	73 (53,0; 96,0)	105 (82,0; 135,0)	0,043
Антитромбин III, %	44 (27,75; 72,5)	71 (57,0; 88,0)	0,040	57 (36,5; 74,0)	70 (54,0; 88,0)	0,323
АФВ, %	528 (442,0; 685,75)	400 (310,0; 453,0)	0,008	536 (443,5; 695,5)	406 (310,0; 457,0)	0,016
Фибриноген, г/л	3 (2,63; 3,43)	3,8 (2,8; 4,6)	0,112	3 (1,95; 4,03)	3,6 (2,9; 4,6)	0,264
ИЛ-6, пг/мл	1400 (321,0; 140)	110 (40,0; 855,0)	0,049	321 (45,0; 5020,0)	115 (42,5; 917,25)	0,470
СРБ, г/л	180 [85,25; 241,75]	127 [47,0; 221,0]	0,414	210 [107,0; 240,5]	127 [47,0; 186,0]	0,243
ADAMTS 13, %	59 [48; 59]	67,5 [53,0; 91,3]	0,203	61 [33; 61]	67 [56,0; 89,0]	0,779

Примечание: Данные представлены в виде медианы и перцентилей (0,25—0,75). ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения; АФВ — антиген фактора Виллебранда; ИЛ-6 — интерлейкин 6; СРБ — С-реактивный белок; ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) — металлопротеаза

На основании выявленных статистически значимых различий по ряду факторов рассчитаны их значимость и предиктивная способность в определении риска развития ВТЭО в 1-е сутки (Рисунок 13).

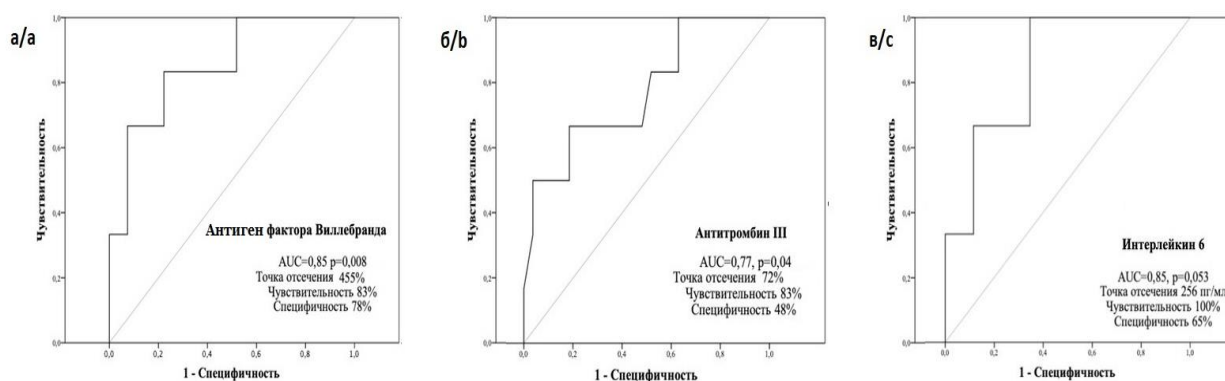


Рисунок 13 - ROC-кривые прогнозирования венозных тромбозических осложнений в 1-е сутки. а — ROC-кривая прогнозирования развития венозных тромбозических осложнений с помощью определения антигена фактора Виллебранда; б — ROC-кривая прогнозирования развития венозных тромбозических осложнений с помощью определения антитромбина III; в — ROC-кривая прогнозирования развития венозных тромбозических осложнений с помощью определения интерлейкина 6

Для активности АФВ: площадь под кривой (area under curve, AUC) — 0,852 (0,69; 1,00), $p = 0,008$; пороговое значение, или «точка отсечения» (cut off) = 455% (чувствительность 83%; специфичность 78%); для активности АТ III: AUC — 0,77 (0,55; 0,99), $p = 0,04$; cut off = 72% (чувствительность 83%; специфичность 48%); для уровня ИЛ-6: AUC — 0,85 (0,65; 1,00), $p = 0,053$; cut off = 256 пг/мл (чувствительность 100%; специфичность 65%). Снижение активности протеина С при поступлении AUC — 0,79 (0,59; 0,99), $p = 0,042$; cut off = 81,5% (чувствительность 80%; специфичность 78,6%) и повышение активности АФВ: AUC — 0,85 (0,66; 1,000), $p = 0,014$ cut off = 455% (чувствительность 80%; специфичность 75%) прогнозируют развитие ВТЭО к 7-м суткам (Рисунок 14).

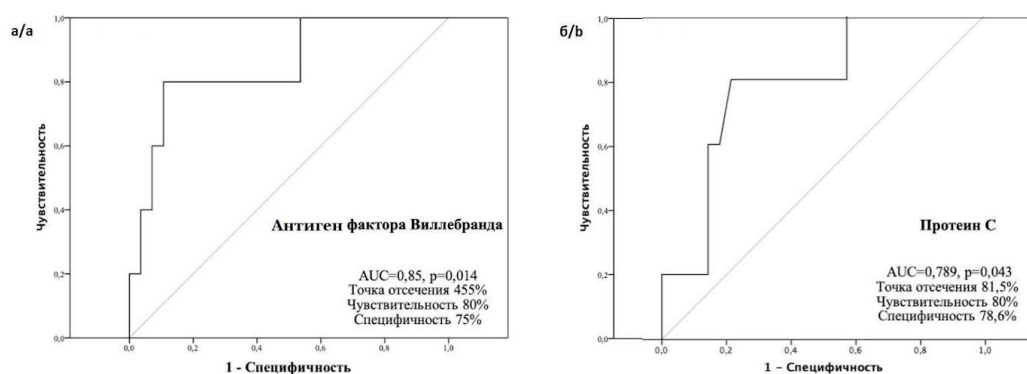


Рисунок 14 - ROC-кривые прогнозирования венозных тромбоемболических осложнений в 7-е сутки. а — ROC-кривая прогнозирования развития венозных тромбоемболических осложнений с помощью определения антигена фактора Виллебранда; б — ROC-кривая прогнозирования развития венозных тромбоемболических осложнений с помощью определения протеина С

Таким образом, высокую предиктивную способность в определении риска развития ВТЭО в 1-е и 7-е сутки с момента поступления в ОРИТ имеет первичный анализ активности АФВ: AUC — 0,88 (0,75; 1,00), $p = 0,001$; cut off = 455% (чувствительность 78%; специфичность 83%).

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

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

Таким образом, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 частота тромботических осложнений составила 19,7%, несмотря на профилактику антикоагулянтами в повышенной дозе. Высокая частота венозных тромботических осложнений выявлена этапе поступления пациентов с COVID-19 в ОРИТ, поэтому

назначение антикоагулянтов в увеличенной дозе нужно рассматривать уже на этапе стационарного лечения при изменении тяжести состояния больных и появлении дополнительных факторов риска развития венозных тромбоэмболических осложнений.

Тромбозы вен нижних конечностей являются ведущими в структуре венозных тромботических осложнений. Диагностика ТЭЛА у пациентов в ОРИТ может представлять трудности, поэтому истинная частота ТЭЛА может быть недооцененной. Факторами риска тромботических осложнений являются применение норэпинефрина, нейро-мышечных релаксантов, необходимость в проведении ИВЛ, а также развитие делирия. Данные пациенты нуждаются в расширенном динамическом мониторинге системы гемостаза. Активность антигена фактора Виллебранда, активность антитромбина III, концентрацию интерлейкина-6 и активность протеина С можно рассматривать в качестве предикторов развития венозных тромботических осложнений у пациентов с COVID-19. Прогностическая ценность D-димера в развитии венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением болезни ограничена многофакторностью патогенетических механизмов COVID-19, которые снижают его диагностическую значимость в данной клинической ситуации. Повышенный уровень D-димера у категории больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 скорее является предиктором тяжести состояния, чем убедительным маркером развития венозных тромбоэмболических осложнений.

Артериальные тромбозы осложняют течение COVID-19, приводя к инвалидизации и неблагоприятному исходу. Необходимость изучения эффективности использования антиагрегантов остается актуальной задачей. Тромбоэластография для оценки риска развития тромботических и геморрагических осложнений может быть полезной.

3.5.2. Геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Следующей задачей данного исследования было изучение у данной группы пациентов геморрагических осложнений. Геморрагические осложнения диагностированы у 23 (5,2%) из 443 пациентов, из них у 15 (65,2%) возникли большие кровотечения (Таблица 33). В структуре геморрагических осложнений желудочно-кишечные кровотечения были наиболее частыми — 39,1% (Рисунок 15).

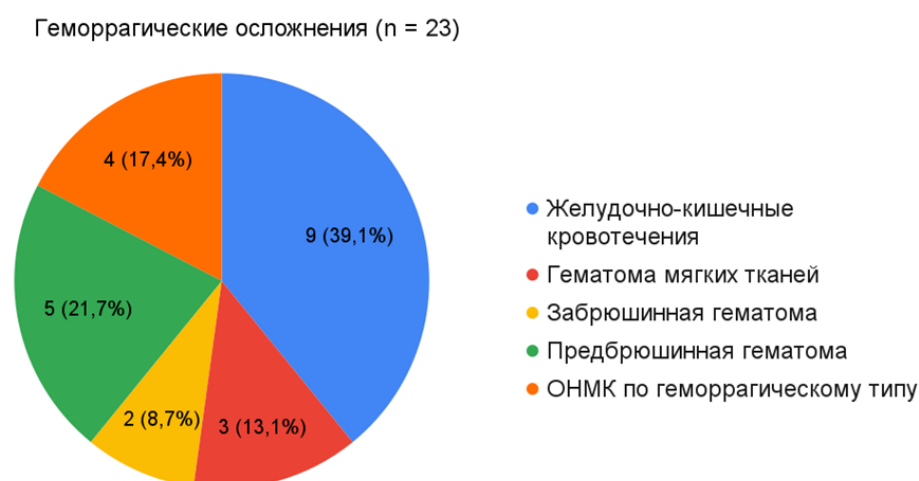


Рисунок 15 - Структура геморрагических осложнений у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (n = 442)

Кровотечения зарегистрированы на 8-е (5; 24) сутки после поступления в ОРИТ. Возраст пациентов составлял 78 (58; 83) лет, мужчин было 43,5%, индекс массы тела — 27,4 (25; 31) кг/м². Демографические данные и характеристика пациентов представлены в Таблице 34. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов с геморрагическими осложнениями были артериальная гипертензия (56,5%), ишемическая болезнь сердца (39,1%), цереброваскулярные заболевания (21,7%). В рамках патогенетической терапии COVID-19 у 78,3% пациентов использовали глюкокортикостероиды и у 43,5% — моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 или к интерлейкину-6. У пациентов на момент кровотечения присутствовала органная недостаточность — по шкале SOFA

от 2 до 7 баллов (медиана - 4 балла). Следует отметить, что 14 (60,8%) пациентам проводили ИВЛ, 6 (26%) — заместительную почечную терапию, 18 (78,2%) пациентам вводили норэпинефрин более суток. Из результатов лабораторных исследований было выявлено повышение плазменной концентрации D-димера, удлинение АЧТВ и увеличение уровня креатинина, соответствующее верхней границе нормы. Выживаемость пациентов с геморрагическими осложнениями составила 36,8%.

Таблица 34 - Клиническая характеристика и лабораторные показатели пациентов с COVID-19 и геморрагическими осложнениями

Характеристика	n = 23
Возраст, лет	78 (58; 83)
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4 (25; 31)
Мужчины, n (%)	10 (43,5)
COVID-19 положительный, n (%)	14 (60,8)
SOFA на момент осложнения, баллы	4 (2; 7,2)
Время от поступления в ОРИТ до кровотечения, дни	8 (5; 24)
Большие кровотечения, n (%)	15 (65,2)
Сопутствующая патология	
ИБС, n (%)	9 (39,1)
Артериальная гипертензия, n (%)	13 (56,5)
Заболевания легких, n (%)	3 (13)
ХБП, n (%)	6 (26)
Заболевания печени, n (%)	1 (4,3)
Онкологические заболевания, n (%)	3 (13)
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	5 (21,7)
Сахарный диабет, n (%)	4 (17)

Продолжение Таблицы 34

Антикоагулянты	
Профилактическая доза, n (%)	8 (34,8)
Лечебная доза, n (%)	10 (43,5)
Неизвестно, n (%)	5 (21,7)
Патогенетическая терапия	
Моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6, n (%)	10 (43,5)
Глюкокортикостероиды, n (%)	18 (78,3)
Заместительная органная терапия	
ИВЛ, n (%)	14 (60,8)
НИВЛ, n (%)	6 (26)
Заместительная почечная терапия, n (%)	6 (26)
Экстракорпоральная мембранная оксигенация, n (%)	1 (4,3)
Введение норэпинефрина, n (%)	18 (78,2)
Лабораторные данные на момент кровотечения	
Креатинин, мкмоль/л	88,5 (66; 139,3)
Билирубин, мкмоль/л	10 (7; 20,5)
Тромбоциты, 10^9 /л	189 (83,3; 243)
Фибриноген, г/л	2,4 (1,9; 3,5)
D-димер, мкг/л	0,98 (0,2; 1,5)
Протромбиновый индекс, %	1,1 (1,0; 1,8]
АЧТВ, сек	40 (33,5; 66,5)
Исходы	
Продолжительность пребывания в ОРИТ, дни	3 (2; 9)
Продолжительность пребывания в клинике, дни	15 (6; 28)
Выписано домой, n (%)	7 (36,8)
Примечание: Данные представлены в виде медианы и процентилей (0,25—0,75), абсолютных (n) и относительных (%) частот. ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, ИБС - ишемическая болезнь сердца, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, ХБП - хроническая болезнь почек, ИВЛ - искусственная вентиляция легких, НИВЛ - неинвазивная искусственная вентиляция легких, SOFA - The Sequential Organ Failure Assessment	

Таким образом, геморрагические осложнения возникли у 5,2% пациентов и преимущественно были представлены большими кровотечениями. Данные осложнения чаще возникали у пациентов старшей возрастной группы, которым проводилась заместительная почечная терапия. Причины кровотечений у пациентов с COVID-19 до конца не выяснены, поэтому при назначении антикоагулянтов врачи должны иметь настороженность о рисках развития геморрагических осложнениях и проводить регулярный мониторинг эффективности терапии гепаринами.

3.6. Внутрибольничная инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Внутрибольничную инфекцию диагностировали у 82 (48,8%) из 168 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. Пациенты с инфекцией и без инфекции не различались по возрасту и полу, однако были выявлены различия по исходной тяжести состояния, оцененной по шкале SOFA (2 (1; 3) балла и 2 (1; 2) баллов, соответственно; $p = 0,016$) и SpO₂ (85 (80; 88) % и 88 (80; 93) %, соответственно; $p = 0,005$). Демографические данные и основные характеристики пациентов представлены в Таблице 35.

Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет были наиболее частыми сопутствующими патологиями у пациентов обеих групп. Однако статистически значимых различий по сопутствующей патологии между группами не выявили. В группе пациентов с инфекцией, в отличие от группы пациентов без инфекции, чаще использовали норэпинефрин (76,8 и 31,3%, соответственно; $p < 0,001$), проводили респираторную терапию: ИВЛ (67,6 и 32,4%, соответственно; $p < 0,001$), высокопоточную кислородотерапию (50,0% и 31,0%, соответственно; $p = 0,033$).

Таблица 35 - Основные характеристики и исходы пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия инфекции (n = 168)

Показатель	Пациенты с инфекцией, n = 82	Пациенты без инфекции, n = 86	p
Клиническая характеристика			
Возраст, лет	64 (57; 76)	67 (57;74)	0,763
Мужчины, n (%)	46 (56,1)	35 (39,3)	0,066
SOFA, баллы	2 (1; 3)	2 (1; 2)	0,016
SOFA, баллы (5-е сутки)	5 (3; 7)	3 (2; 4)	0,060
SOFA, баллы (10-е сутки)	6 (4; 9)	4 (3; 7)	0,0136
SpO ₂ , %	85 (80; 88)	88 (80; 93)	0,005
APACHE II, баллы	14 (11; 18)	13 (10; 13)	0,179
Артериальная гипертензия, n (%)	59 (72,0)	60 (70,0)	0,846
ХБП, n (%)	3 (3,7)	10 (11,6)	0,053
Заболевания печени, n (%)	3 (3,75)	3 (3,5)	0,953
Сахарный диабет, n (%)	30 (36,6)	26 (30,2)	0,383
Заболевания легких, n (%)	11 (13,4)	6 (7,0)	0,167
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	12 (15,0)	20 (23,5)	0,224
Онкологические заболевания, n (%)	5 (6,1)	11 (12,8)	0,140
Органная поддержка и терапия			
ИВЛ, n (%)	75 (67,6)	36 (32,4)	<0,001
ИВЛ-дни	11 (8; 16)	2 (0; 9)	<0,001
Прон-позиция, n (%)	70 (85,9)	45 (52,0)	<0,001
Высокопоточная кислородотерапия, n (%)	40 (50,0)	27 (31,0)	0,033
Высокопоточная кислородотерапия, дни	1 (1; 3)	4 (1; 6)	0,020
Заместительная почечная терапия, n (%)	30 (36,8)	8 (9,3)	0,001
Использование норэпинефрина, n (%)	63 (76,8)	27 (31,3)	<0,001
Глюкокортикостероиды, n (%)	25 (30,0)	19 (22,0)	0,139
Использование антибактериальных препаратов до ОРИТ (n = 128)	74/ 70 (94,5)	54/49 (90,7)	0,450

Продолжение Таблицы 35

Исходы			
Продолжительность пребывания в ОРИТ, дни	13 (9; 18)	4 (2; 8)	<0,001
Продолжительность пребывания в клинике, дни	19 (14; 29)	15 (11; 20)	0,001
Летальность в ОРИТ, n (%)	47 (57,3)	25 (29,0)	<0,001

Также в группе пациентов с инфекцией чаще проводили заместительную почечную терапию (36,8 и 9,3%, соответственно; $p = 0,001$), несмотря на то, что исходно в данной группе пациентов с ХБП было значительно меньше, чем в группе пациентов без инфекции (11,6% и 3,7%, $p = 0,053$). Данные о приеме антибактериальных препаратов до поступления в ОРИТ были доступны у 128 из 168 пациентов. В обеих группах пациентов отметили частое назначение антибактериальных препаратов (94,5 и 90%).

Из лабораторных показателей в группах пациентов с инфекцией и без инфекции статистически значимые различия выявили по числу лимфоцитов ($p = 0,003$), по нейтрофильно-лимфоцитарному соотношению ($p=0,004$), концентрации С-реактивного белка ($p=0,01$), АСТ ($p = 0,022$) и витамина D ($p = 0,035$). Данные о лабораторных показателях у пациентов (Таблица 36).

При изучении динамики содержания прокальцитонина в группах выявили статистически значимые различия его значений на 5-й ($p=0,031$) и 10-й ($p=0,001$) дни.

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

Таблица 36 - Лабораторные показатели пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия инфекции (n = 168)

Показатель	Пациенты с инфекцией, n = 82	Пациенты без инфекции, n = 86	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,0 (6,4; 10,9)	8,0 (6,8; 11,8)	0,530
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,69 (0,5; 0,9)	0,88(0,6; 1,3)	0,003
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	10,4 (7,2; 14,8)	7,6 (4,3; 13,1)	0,004
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	203 (170; 272)	214 (155; 300)	0,856
Ферритин, мкг/л	911 (540; 1700)	628 (402; 1159)	0,070
Интерлейкин-6, пг/мл	183 (66; 321)	139 (50; 636)	0,901
D-димер, мгк/л	0,9 (0,56; 2,0)	0,8 (0,4; 1,8)	0,318
Фибриноген, г/л	4,0 (3,2; 4,9)	4,2 (3,3; 5,0)	0,588
Прокальцитонин, нг/мл	0,4 (0,18; 0,97)	0,26 (0,13; 0,6)	0,157
Прокальцитонин , нг/мл (5-е сутки)	1,52 (0,70; 5,59)	0,41 (0,30; 1,83)	0,031
Прокальцитонин , нг/мл (10-е сутки)	1,32 (0,42; 8,99)	0,54 (0,50; 2,2)	0,001
C-реактивный белок, мг/л	152 (98,9; 237,2)	102,3 (46,9;159,3)	0,01
Витамин D, нг/мл	9,0 (5,3; 11,9)	12,7 (9,1; 19,7)	0,035
Аспаратаминотрансфераза	48 (33; 64)	39 (28; 52)	0,022
Аланинаминотрансфераза	35 (26; 54)	30 (22; 47)	0,069
Креатинин, мкмоль/л	71 (63; 91)	76 (61; 106)	0,376
Билирубин, мкмоль/л	12 (8; 16)	11 (8; 15)	0,702
Глюкоза, ммоль/л	8 (7; 11)	8 (6; 11)	0,222

Первые случаи развития инфекции диагностировали через 6 (3; 9) дней после поступления пациента в ОРИТ. Всего было зарегистрировано 232 эпизода внутрибольничной инфекции, возникшей у 82 пациентов во время пребывания в ОРИТ (у 35 пациентов было 2 различных эпизода инфекции, у 12 пациентов их было 3, у 9 - 4, еще у 9 - 5 и у одного - 6). Из исследования исключили 67 случаев

положительных культур (12 посевов крови, 20 - мочи, 33 - мокроты из нижних дыхательных путей), которые считали контаминациями. Наиболее частыми инфекционными осложнениями являлись вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) — 98 (48,0%) эпизодов и инфекция кровотока (ИК) — 91 (39,0%) эпизод (Таблица 37).

Таблица 37 - Микробиологические данные в зависимости от типа инфекции

Бактериальная/грибковая суперинфекция	n = 232
Инфекция кровотока	n=91 (39,2%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	31 (34,0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23 (25,0%)
<i>Coagulase-negative staphylococci</i> (methicillin-resistant)	14 (15,0%)
Вентилятор-ассоциированная пневмония	n=98 (42,2%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8 (9,0%)
<i>Enterococcus faecium</i>	8 (9,0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (3,0%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (3,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,0%)
<i>Candida albicans</i>	1 (1,0%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	52 (53,0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25 (26,0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (10,0%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (4,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)	4 (4,0%)
Внутрибольничная пневмония/трахеобронхит	n = 31 (13,4%)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (2,0%)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1 (1,0%)

Продолжение Таблицы 37

<i>Acinetobacter baumannii</i>	14 (45,0%)
Внутрибольничная пневмония/трахеобронхит	n = 31 (13,4%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (32,0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (16,0%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (6,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)	1 (3,0%)
Мочевая инфекция	n = 12 (5,2%)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (25,0%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (25,0%)
Вентилятор-ассоциированная пневмония	n=98 (42,2%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (16,7%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (16,7%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (8,2%)
<i>Candida non-albicans</i> (<i>C.glabrata</i> , <i>C.tropicalis</i>)	2 (16,7%)
<i>Candida albicans</i>	2 (16,7%)

Наиболее частыми патогенами у пациентов с **инфекцией кровотока** были *Acinetobacter baumannii* (34,0%) и *Klebsiella pneumoniae* (25,0%). Грамположительные бактерии выявляли значительно реже (*Coagulase-negative staphylococci* — 15,0%, *E. faecium* — 8,0%, *E. faecalis* — 3,0%), *Candida albicans* определили в 1,0% случаев. Грамотрицательные бактерии также являлись наиболее частыми возбудителями **инфекции дыхательных путей**, включая ВАП и внутрибольничную пневмонию/трахеобронхит (*Acinetobacter baumannii* — 51,0%, *Klebsiella pneumoniae* — 27,0%, *Pseudomonas aeruginosa* — 12,0%). *Aspergillus spp.* был изолирован в одном случае ВАП. Возбудителями **мочевой инфекции** преимущественно были *E. faecium* (25,0%) и *E. faecalis* (25,0%) (Таблица 37). Все штаммы *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Stenotrophomonas maltophilia* были полирезистентными.

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

Таким образом, у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 была выявлена высокая частота внутрибольничной инфекции, которая негативно влияла на исход заболевания. Более чем в половине случаев возбудителями инфекции являлись резистентные штаммы грамотрицательных бактерий. Почти все случаи инфицирования больных микроорганизмами в ОРИТ отмечены к концу первой недели госпитализации. Факторами риска развития нозокомиальной инфекции были проведение ИВЛ и ВПОТ, положение в prone-позиции, применение нейролептиков. Прокальцитонин является полезным биомаркером для идентификации бактериальной инфекции у пациентов с тяжелыми формами COVID-19.

3.7. Эффективность и безопасность адьювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: холекальциферол

В данное исследование были включены 110 пациентов, которые были рандомизированы в группу с лечением витамином D3 (52 пациента) или группу плацебо (54 пациента). Демографические данные, клинические и биохимические характеристики обеих групп представлены в Таблице 38.

Таблица 38 - Исходные демографические данные, клинические и биохимические показатели пациентов с COVID-19 (n = 106)

Показатель	Витамин D3 (n=52)	Плацебо (n=54)	p value ²
Возраст, лет	64,5 (5; 71)	63,5 (54; 81)	0,92
Возраст > 70 лет	14 (27)	21 (39)	0,19
Пол, n (%) мужчины	22 (42)	31 (57)	0,12
SARS-CoV-2 ПЦР положительный, n (%)	46 (88)	45 (83)	0,86
Поражение легких по данным КТ (>50% area), n (%)	38 (73)	42 (78)	0,57
SOFA, балл	3 (1; 4)	3 (1; 3)	0,87
APACHE II, балл	12 (7; 20)	12 (8; 19)	0,94
Сопутствующая патология			
ИБС, n (%)	23 (44)	17 (32)	0,18
Артериальная гипертензия, n (%)	34 (65)	34 (63)	0,79
Диабет, n (%)	16 (38)	14 (26)	0,58
Хронические обструктивные болезни легких, n (%)	3 (7)	3 (5,5)	0,75
Заболевания печени, n (%)	1 (2)	1 (2)	1,00
Хронические заболевания почек, n (%)	1 (2)	2 (3,7)	1,00
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	9 (17)	9 (17)	0,61
Онкологические заболевания, n (%)	3 (5,8)	4 (7,4)	1,00
Проводимое лечение и респираторная терапия			
Моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6, n (%)	12 (23)	8 (15)	0,28
Терапия глюкокортикостероидами, n (%)	30 (58)	26 (48)	0,33
Терапия антибиотиками, n (%)	48 (92)	49 (90)	0,77
Терапия антикоагулянтами, n (%)	50 (96)	53 (98)	0,54
Высокопоточная кислородотерапия, n (%)	43 (83)	46 (85)	0,73
Искусственная вентиляция, n (%)	21 (40)	16 (30)	0,25
Лабораторные показатели			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,3 (6,8; 11,8)	8 (6,46; 9,5)	0,09

Продолжение Таблицы 38

Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,71 (0,54; 0,98)	0,9 (0,60; 1,1)	0,11
НК клетки (CD3-CD56+CD16+), %	1,26 (0,79; 1,99)	1,3 (0,89; 2,6)	0,25
НКТ клетки (CD3+CD56+CD16+), %	0,50 (0,33; 1,33)	0,89 (0,17; 2,31)	0,63
НЛС	10,43 (6,9; 15,9)	8,48 (5,1; 13,7)	0,07
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	8,4 (5,5; 11,3)	6,8 (5,2; 8,6)	0,08
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	215 (168; 298)	207 (168,3; 292)	0,61
Креатинин, мкмоль/л	72 (60; 108)	80 (64; 100)	0,46
Билирубин, мкмоль/л	11,1 (8,12; 18,18)	11,0 (8,7; 15,4)	0,88
Общий уровень кальция, ммоль/л	2,1 (1,8; 2,1)	2,1 (1,9; 2,2)	0,89
Уровень ионизированного кальция, ммоль/л	1,2 (1,10; 1,35)	1,2 (1,06 - 1,25)	0,91
Интерлейкин-6 пг/мл	190 (97; 621)	76,6 (31,1-316)	0,25
D-димер, мкг/л	0,88 (0,52; 1,83)	0,80 (0,41-2,03)	0,79
Фибриноген, г/л	4 (3,2; 4,9)	4. (3,4-6)	0,15
Прокальцитонин, нг/мл	0,54 (0,24; 2,02)	0,29 (0,13; 0,81)	0,04
C-реактивный белок, мг/л	194 (9,7; 278)	125 (85; 194)	0,04

Примечание: Данные представлены как n (%), среднее (\pm стандартное отклонение) или Me (25-75). * - p меньше 0,05. НЛС - нейтрофил-лимфоцитарного соотношения

Пациенты после госпитализации в ОРИТ в течении 24 часов были распределены в одну из групп. Возраста пациентов был 64 (57; 77) года. Время от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации в ОРИТ составило 9 (6; 12) дней. Статистически значимых различий между двумя группами по демографическим данным и клиническим характеристикам не было (Таблица 38).

Между группами, получавших витамин D3 и плацебо, не было выявлено различий по частоте ИВЛ (21 (40%) и 16 (30%); p = 0,25) и высокопоточной оксигенотерапии (43 (83%) и 46 (85%); p = 0,73) при поступлении в ОРИТ (Таблица 38). Лабораторные тесты, включая число лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, НК-клеток, НКТ-клеток, концентрацию общего билирубина, креатинина, D-димера, фибриногена и IL-6, не отличались между двумя группами,

за исключением концентрации прокальцитонина ($p = 0,04$) и СРБ ($p = 0,04$) (Таблица 39).

Таблица 39 - Динамика количества лимфоцитов и маркеров воспаления в группах витамина D3 и плацебо до лечения и на 7-е сутки после лечения

Показатели	Витамин D3 (n=52 «до»; n=38 «после»)		<i>p</i> value ¹	Плацебо (n=54 «до»; n=18 «после»)		<i>p</i> value ¹	<i>p</i> value ²
	До	После		До	После		
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,71 (0,54; 0,98)	0,78 (0,42; 1,22)	0,01	0,9 (0,6; 1,1)	1,18 (0,81; 1,53)	0,73	0,05
NK клетки CD3-CD56+CD16+, %	1,26 (0,79; 1,99)	9,76 (0,93; 19,7)	0,001	1,3 (0,89; 2,6)	0,92 (0,57; 10,5)	0,39	0,03
NKT клетки CD3+CD56+CD16+, %	0,50 (0,33; 1,33)	2,61 (0,76; 12,4)	0,001	0,89 (0,17; 2,3)	0,45 (0,07; 0,79)	0,15	0,001
НЛС	10,43 (6,9; 15,9)	12,5 (7,1; 28,2)	0,33	8,48 (5,1; 13,7)	8,3 (4,9; 11,8)	0,5	0,01
Интерлейкин-6, пг/мл	190 (97; 621)	312 (114; 2156)	0,38	76,6 (31; 316)	275 (48,5; 4666)	1,00	0,90
С-реактивный белок, мг/л	194 (91,7; 278)	84,6 (13,2; 200)	0,002	125 (85; 194)	138 (62; 247)	0,76	0,07
Прокальцитонин, нг/мл	0,54 (0,24; 2,02)	1,12 (0,32; 1,89)	0,02	0,29 (0,13; 0,81)	1,4 (0,41; 11,9)	0,009	0,32

Примечание: Данные представлены как n (%), среднее (\pm стандартное отклонение) или Me (25-75). * - p меньше 0,05.

¹ P - рассчитывали с помощью критерия Уилкоксона, критерия χ^2 или точного критерия Фишера, в зависимости от условий

² P - рассчитаны с помощью критерия Манна-Уитни между группами витамина D3 и плацебо на 7-й день. ЛС - нейтрофил-лимфоцитарного соотношения

Исходная средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке крови составила 13,1 (стандартное отклонение, 9,3) нг/мл; медиана 10,8 (6,8; 15,8) нг/мл. 48 (51%) из 106 пациентов имели тяжелый дефицит витамина D (менее 10 нг/мл). Не было выявлено различий между группами в концентрациях 25 (OH) D при поступлении в ОРИТ (9,6 (5,6; 20,6) нг/мл в группе витамина D3 и 11,2 (8,6; 14,9) нг/мл в группе плацебо; $p = 0,57$). Суммарная доза витамина D3 для коррекции составила 185 000 МЕ (95 000 МЕ - 275,00 МЕ).

Первичный исход. На 7-й день у пациентов в группе витамина D3 было значительно более высокое число НК-клеток и НКТ-клеток, а также более высокое НЛС, чем в группе плацебо (Таблица 38). По другим параметрам статистически значимых различий не наблюдалось, однако количество лимфоцитов, концентрация СРБ и прокальцитонина, стали ниже в группе витамина D3, чем в группе плацебо, несмотря на более высокий уровень при поступлении в ОРИТ.

Сравнительный анализ лабораторных показателей до и после лечения показал, что в группе витамина D3, в отличие от группы плацебо, наблюдалось статистически значимое увеличение числа лимфоцитов, НК- и НКТ-клеток, а также снижение уровня СРБ (Таблица 38). В обеих группах наблюдалось статистически значимое повышение уровня прокальцитонина после лечения, с более выраженным увеличением в группе плацебо, чем в группе лечения витамином D (483% и 207%).

Концентрация 25(OH)D достоверно повысилась в группе лечения витамином D в сравнении с группой плацебо (с 9,6 (5,6; 20,6) нг/мл до 20,6 (11,8; 24,8) нг/мл и с 11,2 (8,6; 14,9) нг/мл до 10,4 (5,8; 12,2) нг/мл). Статус витамина D на 7-й день был следующим: в группе витамина D3 - 19 больных имели нормальный уровень, 12 были с недостаточностью, 7 - с дефицитом; в группе плацебо - 7 пациентов было с недостаточностью, 6 - с дефицитом, 5 - с тяжелым дефицитом витамина D3.

Вторичные исходы. Вторичные исходы представлены в Таблице 40. Летальность в ОРИТ составила 37% в группе витамина D3 (19 из 52 пациентов) и 50% в группе плацебо (27 из 54 пациентов); $p = 0,23$), ОШ 0,576; 95% ДИ 0,265, 1,252; $p = 0,18$. Продолжительности пребывания в ОРИТ и в стационаре в группе витамина D3 статистически значимо отличались от группы плацебо: 15,5 (8; 22)

дней в группе витамина D3 и 8 (2; 15,3) дней в группе плацебо ($p = 0,001$) и продолжительность пребывания в стационаре: 20,5 (14,8; 33) дней для группы витамина D3 и 14,5 (10; 23) дня для группы плацебо ($p = 0,007$).

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

Таблица 40 - Вторичные исходы у пациентов с лечением витамином D3 и плацебо (n = 106)

	Витамин D3 (n=52)	Плацебо (n=54)	p value ¹
Летальность, n (%)	19 (37)	27 (50)	0,16
Нахождение в ОРИТ, дни	15,5 (8; 22)	8 (2; 5.3)	0,001
Нахождение в стационаре, дни	20,5 (14.8; 33)	14,5 (10; 23)	0,007
Искусственная вентиляция легких, n (%)	33 (63)	37 (69)	0,58
Искусственная вентиляция легких, дни	15 (11; 19)	10 (4; 16.5)	0,02
Норэпинефрин, n (%)	36 (69)	35 (69)	0,63
Частота нозокомиальной инфекции, n (%)	31 (60)	22 (41)	0,05
Положительная культура крови, n (%)	23 (44)	13 (24)	0,03
Примечание: Данные представлены как n (%), среднее (\pm стандартное отклонение) или Me (25-75). * - p меньше 0,05. ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии. ¹ P - рассчитывали с помощью критерия Уилкоксона, критерия χ^2 или точного критерия Фишера, в зависимости от условий			

Между группами не было выявлено различий в частоте использования вазопрессоров (36 (69%) и 35 (69%); $p = 0,63$) и применения ИВЛ (33 (63%) и 37 (69%); $p = 0,58$), однако в группе лечения витамином D3 продолжительность ИВЛ была

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

По данным регрессионной модели Кокса независимыми факторами риска, ассоциированными с летальностью, были пожилой возраст (ОР 3,1; 95% ДИ 1,47, 6,46; $p = 0,003$), онкологическое заболевание в анамнезе (ОР 9,349; 95% ДИ 2,438, 35,859; $P = 0,001$), и применение вазопрессоров (ОР 6,37; 95% ДИ 1,4, 29; $P = 0,02$). Отрицательная культура крови (HR 0,48; 95% ДИ 0,22, 0,94; $p = 0,03$) ассоциировалось с улучшением выживаемости.

При поступлении в ОРИТ исходные уровни витамина D положительно коррелировали с количеством НКТ-клеток ($r = 0,6$; 95% ДИ 0,38, 0,76; $p = 0,001$), в отличие от НК-клеток, у которых такой связи не было ($r = 0,26$; 95% ДИ 0,26, 0,5; $p = 0,06$) (Рисунок 16А и 16Б). На 7-й день лечения уровни витамина D положительно коррелировали с числом НК-клеток ($r = 0,67$; 95% ДИ 0,42, 0,82; $p = 0,001$) и числом НКТ-клеток ($r = 0,41$; 95% ДИ 0,08, 0,65; $p = 0,01$) (Рисунок 16В и 16Г). Кроме того, положительная корреляция была выявлена между исходным дефицитом витамина D (менее 9,9 нг/мл) и количеством НКТ-клеток на 7-й день ($r = 0,49$; 95% ДИ 0,13, 0,73; $p = 0,008$) и положительная корреляция между недостаточностью витамина D (10–20 нг/мл) и количеством НК-клеток на исходном уровне ($r = 0,39$; 95% ДИ 0,07, 0,64; $p = 0,02$).

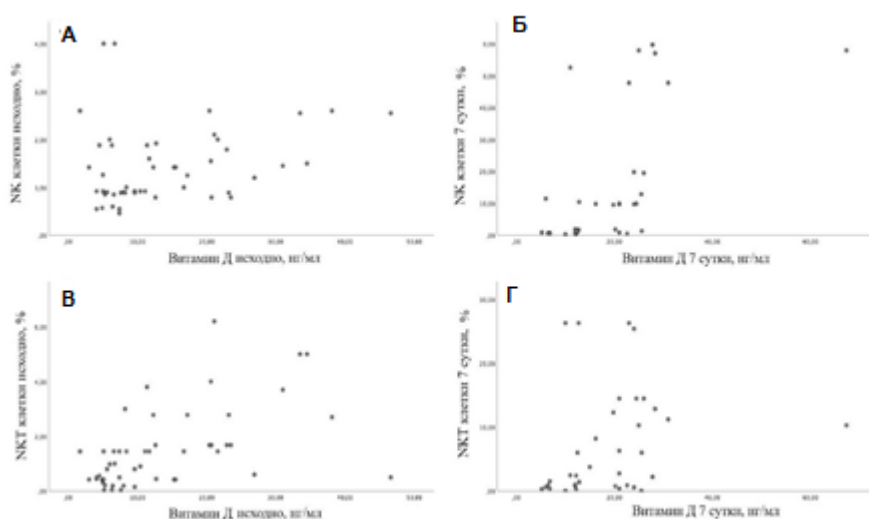


Рисунок 16 - Корреляционный анализ между витамином D и субпопуляциями NK/NKT иммунных клеток при поступлении (А, В) и на 7-е сутки пребывания в отделении реанимации (Б, Г)

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

3.8. Эффективность и безопасность адьювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: дексмететомидин

Задачей данного ретроспективного исследования было изучение эффективности и безопасности дексмететомидина у пациентов тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19, госпитализированных в ОРИТ.

В исследование было включено 50 пациентов (группа дексмететомидина - 29 пациентов, контрольная группа - 21 пациент). При сравнении демографических

данных между группой дексмететомидина и контрольной группой достоверных различий по возрасту и полу выявлено не было: 62 (56; 69,5) и 65 (55,5; 71) соответственно, мужчин 12 (41%) и 13 (62%) соответственно (Таблица 41). Степень органной дисфункции, оцененная по шкале SOFA, у пациентов в группах была одинаковой (баллы 2 (2; 1) и 2 (2; 1) $p = 0,986$). Пациенты группы дексмететомидина исходно имели умеренный лейкоцитоз при поступлении (10,7 (7,2; 13,0) тыс/мкл), тогда как в контрольной группе уровень лейкоцитов был в пределах нормы (7,2 (6,1; 9,6) тыс/мкл), ($p = 0,017$) (Таблица 40).

Таблица 41 - Исходные демографические данные и клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 (n = 50)

Показатель	Дексмететомидин (n=29)	Контрольная группа (n=21)	p
Возраст, годы	62 (56; 69,5)	65 (55,5; 71)	0,898
Пол, мужчины/женщины	12/17	13/8	0,152
Индекс массы тела, кг/м ²	31,8 (27,9; 33,1)	32,3 (28,8; 34,7)	0,464
SOFA, баллы	2 (2; 1)	2 (2; 1)	0,986
Глюкоза, ммоль/л	8,8 (6,7; 10,7)	8,2 (7,3; 12,2)	0,973
Альбумина, г/л	31 (29; 37)	35 (28; 39)	0,273
Витамина D, нг/мл	5,3 (4,4; 16,9)	10 (8,7; 15,0)	0,149
D-димер, мкг/л	0,67 (0,42; 1,1)	0,74 (0,43; 3,01)	0,355
Интерлейкин 6, пг/мл	120,7 (52,7; 297,1)	117 (84,1; 466,9)	0,571
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	10,7 (7,2; 13,0)	7,2 (6,1; 9,6)	0,017 [†]
ИБЛ, n (%)	23 (79,3%)	20 (95,2%)	0,109
Использование глюкокортикостероидов, n (%)	9 (31%)	6 (28,6%)	0,924

Примечание: Данные представлены в виде медианы и перцентилей [0,25–0,75], абсолютной (n) и относительной (%) частоты. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, шкала динамической оценки органной недостаточности) [†] — $p < 0,05$

Таблица 42 - Динамика показателей у пациентов с COVID-19 (n = 50)

Показатель	Дексмететомидин (n=29)	Контрольная группа (n=21)	p
PaO ₂ , мм рт ст	79 (64; 96)	80 (55; 86)	0,426
PaCO ₂ , мм рт ст	38 (32; 43)	32 (29; 47)	0,337
PaO ₂ 3 день, мм рт ст	92 (71; 113)	81 (68; 110)	0,319
PaCO ₂ 3 день, мм рт ст	40 (34; 43)	36 (33; 42)	0,349
PaO ₂ 5 день, мм рт ст	85 (73; 99)	97 (79; 116)	0,079
PaCO ₂ 5 день, мм рт ст	39 (34; 49)	40 (36; 50)	0,439
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	0,85 (0,66; 1,0)	0,68 (0,53; 1,00)	0,353
Лимфоциты 3 день, ×10 ⁹ /л	0,99 (0,7; 1,2)	0,60 (0,47; 0,88)	0,006[†]
Лимфоциты 5 день, ×10 ⁹ /л	0,97 (0,65; 1,13)	0,60 (0,37; 0,85)	0,006[†]
НЛС	10,4 (7,5; 12,9)	8,75 (6,85; 11,1)	0,271
НЛС 3 день	8,3 (5,5; 12,3)	11,4 (7,1; 13,0)	0,135
НЛС 5 день	9,15 (5,5; 12,9)	13,2 (10,5; 25,2)	0,002[†]
СРБ, мг/г	154 (72,2; 247,9)	148,4 (90,3; 201,8)	0,824
СРБ 3 день, мг/г	150 (72,5; 216,7)	112,7 (85,4; 222,1)	0,843
СРБ 5 день, мг/г	178,5 (20,4; 235,9)	153 (32,6; 253,7)	1,000
Прокальцитонин, нг/мл	0,25 (0,14; 0,59)	0,18 (0,113; 0,492)	0,481
Прокальцитонин 3 день, нг/мл	0,48 (0,32; 1,37)	0,99 (0,121; 2,225)	0,646
Прокальцитонин 5 день, нг/мл	0,70 (0,25; 1,39)	0,67 (0,245; 2,03)	0,855

Примечание: Данные представлены в виде медианы и процентилей [0,25–0,75]. PaO₂ - парциальное давление кислорода в артериальной крови, PaCO₂ - парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, НЛС - нейтрофил-лимфоцитарного соотношения, СРБ - С-реактивный белок

Других достоверных отличий по лабораторным данным, включая концентрации сывороточного альбумина, глюкозы, витамина D, D-димера и ИЛ-6, выявлено не было. Частота использования в комплексе лечения ИВЛ и глюкокортикостероидов статистически значимо не различалась между группами.

Между группами не было различий по газовому составу артериальной крови, однако, в группе пациентов, в которой использовали дексмететомидин, в сравнении с контрольной группой, уровень лимфоцитов был больше на 3-ий (0,99 (0,7; 1,2) и 0,60 (0,47; 0,88), соответственно; $p = 0,006$) и на 5-ый день (0,97 (0,65; 1,13) и 0,60 (0,37; 0,85), соответственно; $p = 0,006$). Также отмечены различия в НЛС на 5-ый день (9,15 (5,5; 12,9) и 13,2 (10,5; 25,2), соответственно; $p = 0,002$). При этом статистически достоверных изменений уровней СРБ и прокальцитонина не наблюдалось (Таблица 42).

Частота делирия не различалась между группами и составила 41 и 48%, соответственно ($p = 0,661$). Длительность нахождения в ОРИТ и стационаре, а также продолжительность ИВЛ была сопоставима между группами. Тем не менее, госпитальная летальность в группе исследования оказалась существенно ниже, чем в группе дексмететомидина (10,3% и 42,9%, соответственно; $p = 0,008$) (Таблица 43). ОШ летального исхода в группе дексмететомидина было 0,15; 95% ДИ 0,03 – 0,67.

Таблица 43 - Исходы лечения пациентов с COVID-19 (n = 50)

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

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

Анализ Каплана-Мейера показал, что вероятность летального исхода была значительно выше в контрольной группе ($p=0,003$) (Рисунок 17).

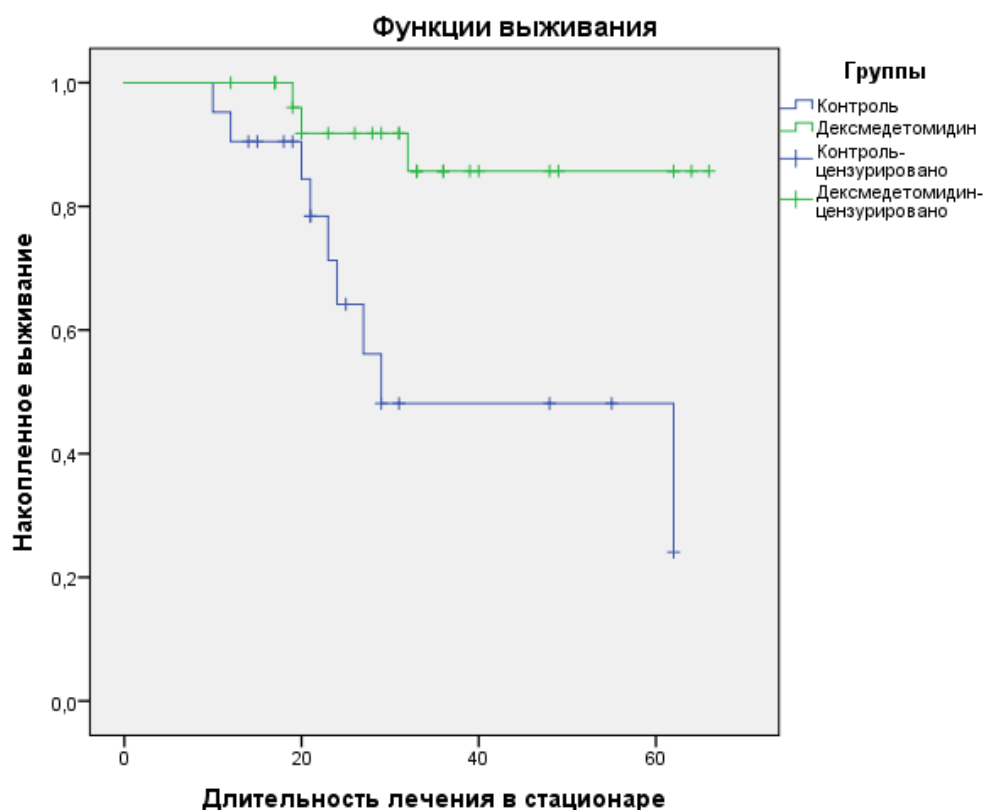


Рисунок 17 - Влияние применения дексмететомидина на летальность пациентов с тяжелым течением COVID-19 (кривая Каплана-Мейера)

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

3.9. Эффективность и безопасность адьювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: ингаляционный сурфактант

Задачей данного исследования было изучение эффективности и безопасности ингаляционного сурфактанта у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ.

В исследовании были включены 39 пациентов, которым проводилась высокопоточная кислородотерапии (ВПКТ), из них 20 получали стандартную терапию (группа 1), а 19 больным дополнительно назначался ингаляционный Сурфактант БЛ в течение 5 дней (группа 2).

Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациентов двух групп на момент начала лечения представлена в Таблице 44. Группы не отличались между собой по полу, возрасту, индексу массы тела, степени поражения легких по данным КТ, уровню pO_2 и pCO_2 артериальной крови, лейкоцитов, лимфоцитов и D-димера в крови. Однако пациенты, получавшие терапию сурфактантом, имели достоверно более низкий уровень С-реактивного белка (99,6 (31,4; 251,1) и 162,05 (104,2; 239,45); $p < 0,05$), им чаще вводилась гипериммунная антиковидная плазма (52% и 15%; $p < 0,05$) и моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 (31% и 5%; $p < 0,05$).

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

побочных эффектов или непереносимости ингаляционного сурфактанта, потребовавшего отмены или коррекции дозы препарата. Основные исходы и лабораторные показатели представлены в Таблице 45.

Таблица 44 - Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациентов на момент включения в исследование (n = 39)

Данные	Группа терапия сурфактантом, n = 19	Группа стандартная терапия, n = 20	p value
Пол м/ж	9/10	11/9	НД
Возраст (лет)	65 (50;72)	63,5 (55; 71)	НД
Индекс массы тела (кг/м ²)	31,8 (27,6; 33,7)	30,7 (27,3; 34,0)	НД
День заболевания от начала симптомов	12 (10; 18)	9,5 (5,5; 13,5)	НД
Степень поражения на КТ	3 (3; 3,5)	3,25 (2,75; 4,0)	НД
Ра O ₂ (мм рт. ст.)	64,7 (57; 79)	65,7 (52,75; 81,05)	НД
Ра CO ₂ (мм рт. ст.)	31,5 (30; 36)	32,15 (30,5; 36,95)	НД
Уровень лейкоцитов крови x 10 ⁹ /л	9,7 (5,5; 11,7)	8,51 (6,73; 13,47)	НД
Число лимфоцитов крови x 10 ⁹ /л	0,85 (0,62; 1,03)	1,02 (0,68; 1,21)	НД
С-реактивный белок (мг/л)	99,6 (31,4; 251,1)	162,05 (104,2; 39,45)	<0,05
D-димер (мкг/л)	0,83 (0,41; 1,35)	0,53 (0,25; 1,17)	НД
Терапия моноклональными антителами к ИЛ-6 (n/%)	6/31,58%	1/5%	<0,05
Терапия антиковидной плазмой (n/%)	10/52,63%	3/15%	<0,05

Примечания: количественные данные представлены как медиана; 25–75% межквартильный интервал, НД - недостоверно

Таблица 45 - Основные показатели и исходы в группах (n = 39)

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

Примечания: количественные данные представлены как медиана; 25–75% межквартильный интервал. НД - недостоверно

Для того чтобы исключить влияние терапии моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 и гипериммунной антиковидной плазмы на исход, мы оценили показатели частоты перевода на ИВЛ и летальности у 6 больных на ВПКТ,

получивших сурфактант, которым не вводились тоцилизумаб или сарилумаб и гипериммунная плазма. Данные представлены в Таблице 46.

Таблица 46 - Исходы у пациентов, не получавших лечение моноклональными антителами и гипериммунной плазмой (n = 23)

Показатель	Группа терапия сурфактантом (n = 6)	Группа стандартная терапия (n = 17)
Длительность госпитализации (дни)	23 (14; 31)	19 (15; 21)
Длительность госпитализации (дни)	8 (6; 18)	11 (7; 13)
Переведены на ИВЛ	2 (33,3%)	14 (82,3%)
Длительность ИВЛ (дней)	9,5 (6; 13)	10 (6; 12,5)
Умерли	1 (16,7%)	10 (58,8%)
Выписаны/переведены в другие учреждения	5 (83,3%)	7 (41,2%)

В результате дальнейшего сравнения было выявлено, что в группе пациентов, которые получали сурфактант, у 2 больных (33,3%) была начата ИВЛ и один пациент умер (16,6%). Среди 17 пациентов на ВПКТ, не получивших ни сурфактант, ни моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 и гипериммунную антиковидную плазму, эти показатели составили 14 (82,3%) и 10 (58,8%) соответственно.

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

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и предикторы неблагоприятного исхода

Клиническая характеристика поступающего в ОРИТ среднестатистического пациента с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19: это больные пожилого возраста (со значимой долей пациентов старческого возраста), с повышенной массой тела, с сопутствующей патологией, недооцененной на догоспитальном этапе. Большое количество больных пожилого и старческого возраста описывают практически во всех аналогичных публикациях, что особенно ярко проявилось у итальянских коллег, хотя очевидно, что число заболевших данной категории в их случае связано, в первую очередь, с высокой продолжительностью жизни в Италии [132].

Ожирение - модифицированный фактор риска, который ассоциируется с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19 [195]. Действительно, наши результаты подтвердили наличие ожирения у большинства пациентов. Однако не обнаружено статистически значимых различий в индексе массы тела (ИМТ) между группами пациентов с ИВЛ и без ИВЛ. Также не выявлено различий в значениях индекса массы тела (ИМТ) между умершими и выжившими пациентами. Очевидно, что ожирение оказывает влияние на течение заболевания. Это воздействие обусловлено не только затрудненной механикой дыхания, но и глубокими предшествующими нарушениями метаболизма, иммунитета и гормональной активности у пациентов данной категории.

У всех поступивших в ОРИТ больных была выявлена гипоксемия различной степени, пациенты средней тяжести без гипоксемии обычно получали лечение в условиях коечных отделений.

В нашем центре решение о переводе пациентов в отделение реанимации принималось на основе критериев, включая тахипноэ, признаки дыхательной недостаточности с невозможностью поддерживать насыщение крови O_2 более 90%

с использованием доступных средств в коечных отделениях. Эта тактика, хотя и не является оптимальной, является общепринятой в мировой практике в условиях пандемии COVID-19 из-за ограниченности коечного фонда и недостатка ресурсов в ОРИТ. Критерии также включали высокую температуру (более 39°C), нестабильность гемодинамики и признаки значительного ухудшения состояния пациента в течение последних суток на основе комплекса симптомов.

При анализе результатов лабораторных данных у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 были выявлены характерные отклонения в показателях, которые также описаны в исследованиях зарубежных ученых [74, 78]. Одним из таких изменений является снижение лимфоцитов в сочетании с повышенным нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением. Это свидетельствует о существенном угнетении иммунного ответа и рассматривается как предиктор неблагоприятных исходов в различных клинических сценариях, включая пациентов с COVID-19.

В большинстве недавних исследований акцент сделан на проявлениях и клинической значимости синдрома гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 [46, 74, 95]. Наши результаты полностью соответствуют этому — как в лабораторном, так и в клиническом аспекте. В данном исследовании выявленные повышенные уровни D-димера подтверждают клиническую картину гиперкоагуляции, проявляющуюся развитием тромбоэмболических осложнений. В некоторых работах подчеркивается роль синдрома гиперкоагуляции как ключевого момента в патогенезе дыхательной и в целом полиорганной недостаточности при SARS-CoV-2. Этот механизм базируется на тромбозе микроциркуляторного русла малого круга кровообращения [70], что может привести к развитию умеренной легочной гипертензии. Чрезмерная гиперкоагуляция при SARS-CoV-2 развивается на фоне нескольких патологических процессов, которые образуют единый мощный механизм, затрагивающий все органы и системы. Основными компонентами являются поражение эндотелия, активация воспалительного звена иммунитета и активация прокоагулянтного звена гемостаза [95].

Согласно результатам ЭхоКГ на момент поступления в отделение реанимации, у большинства пациентов отмечалось коллабирование нижней полой вены более 50%. Наличие гиповолемии у пациентов при поступлении может быть обусловлено продолжительным периодом интоксикации и недостаточной гидратацией в стационаре. Тем не менее, необходимо внимательно оценивать это состояние, учитывая не только состояние нижней полой вены, но и наполнение правого и левого желудочков. При оценке конечного систолического объема и конечного диастолического объема не было выявлено отклонений от нормальных значений. Активная инфузионная тактика у пациентов с дыхательной недостаточностью сопряжена с опасностью развития гиперволемии и, следовательно, ухудшить функцию легких и привести к полиорганной недостаточности [5, 6, 242].

Установлено, что гипергликемия служит значимым стимулом для развития воспалительного ответа и увеличения выработки провоспалительных цитокинов и хемокинов, что, в свою очередь, вызывает повреждения эндотелия и повышает прокоагулянтный потенциал системы гемостаза [135]. Многочисленные исследования подтверждают, что уровень гликемии коррелирует с госпитальной летальностью, которая достигает 42,5% при превышении значения в 17 ммоль/л у пациентов, находящихся в ОРИТ, независимо от профиля больных и тяжести состояния по АРАСНЕ-II [10]. Таким образом, гипергликемия у пациентов с COVID-19 является неблагоприятным фактором и при ее выявлении необходима коррекция.

У больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 выявлен значительный дефицит витамина D. При анализе факторов, предсказывающих неблагоприятные исходы COVID-19, было обнаружено, что недостаток витамина D оказывает значимое воздействие. Следует отметить, что ранее было подтверждено влияние сниженного уровня витамина D при изучении характеристик течения критических состояний различного происхождения [217, 270]. Результаты исследований, проведенных среди пациентов отделений реанимаций, демонстрируют, что дефицит витамина D связан с увеличенным риском неблагоприятных исходов, таких как смерть, органная недостаточность,

продолжительность искусственной вентиляции легких, повышение частоты вентилятор-ассоциированной пневмонии и развитие сепсиса [199]. Регулируя как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины, витамин D, можно предположить, способен снизить "цитокиновый шторм", что приобретает особую важность в контексте COVID-19.

Различия в уровне высокочувствительного тропонина Т, при более низкой фракции изгнания левого желудочка и выраженной легочной гипертензии у выживших и умерших пациентов, вероятно, обусловлены вариантом повреждения миокарда второго типа, обусловленного интоксикацией, гипертермией и полиорганной недостаточностью. Также не исключается прямое воздействие вируса, вызывающее миокардит, что соотносится со снижением фракции изгнания левого желудочка у наиболее тяжелых больных [57, 86, 184].

Обнаруженные значимые различия в уровнях С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина при высоком уровне ИЛ-6 в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом могут быть объяснены более выраженным системным воспалительным ответом и возможным вторичным бактериальным инфицированием. Это усложняет течение вирусного заболевания [78, 190], влияя на исход и процесс восстановления у пациентов длительно находящихся в ОРИТ [34].

Рассматривая полученные результаты тяжести поражения легочной ткани в контексте COVID-19, следует отметить, что метод спиральной компьютерной томографии становится ключевым в диагностике. Часто даже в отсутствие лабораторного подтверждения формируется диагноз SARS-CoV-2-пневмонии исключительно на основе характерной КТ-картины.

В нашей практике мы опираемся на данные КТ при установлении диагноза и оценке эффективности лечения. В данном исследовании мы выявили, что при массивном поражении легочной ткани отмечается более высокий уровень маркеров воспаления.

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

При анализе клинических и лабораторных данных пациентов, находящихся в стационарах, специализирующихся на лечении COVID-19, явственно видно, что с каждой новой волной пандемии состояние этой категории пациентов становится все более тяжелой [30, 254].

Опыт лечения пациентов с COVID-19 также определяет тот факт, что в ОРИТ со временем начали принимать только тех, кто находится в самом тяжелом состоянии. В настоящее время существуют эффективные методы диагностики и оказания помощи больным в коечных отделениях. Кроме того, многие методы медицинской помощи, используемые в реанимации, успешно применяются врачами COVID-стационаров, включая высопоточную кислородотерапию и неинвазивные методы поддержки дыхания [118].

Также наблюдается тенденция к более позднему поступлению больных в стационар с момента начала заболевания, что связано с улучшением оказания амбулаторной помощи пациентам с COVID-19. Этот временной аспект госпитализации может также объяснить более низкую частоту лабораторно подтвержденных случаев SARS-CoV-2 методом ПЦР во второй волне пандемии, как отмечено в нашем исследовании [30].

Возрастной состав больных с тяжелым течением COVID-19 со сдвигом спектра в сторону пожилых обратил на себя внимание медработников еще с первых дней пандемии [129]. Полноценного объяснения этому феномену до сих пор не существует. Учеными разных стран проводятся исследования о возможных гормональных и/или иммунных изменениях у пациентов старшей возрастной группы, которые смогут объяснить более тяжелое течение заболевания у данной категории больных [130]

С течением волн пандемии зависимость частоты тяжелого течения и уровня летальности от возраста пациентов становится все более явной [30]. В нашем

исследовании сравнительный анализ летальности в возрастных группах продемонстрировал увеличение данного показателя с каждым десятилетием.

Общие алгоритмы к терапии и госпитализации в ОРИТ также подвергаются изменениям в ходе пандемии, соответствуя эволюции терапевтических подходов к медикаментозной и респираторной терапии. Во вторую волну пандемии тактика и критерии для начала к искусственной вентиляции легких были более консервативными, и врачи отдавали предпочтение неинвазивным методам респираторной терапии [152]. В период второй и последующих волн эпидемии широко применялись неинвазивная вентиляция легких, что длительно и эффективно помогает поддерживать функцию легких у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, а в некоторых случаях даже избавляет от необходимости проведения искусственной вентиляции легких [39, 224]. Медикаментозная терапия также существенно изменилась по сравнению с первой волной эпидемии – активно начали использовать кортикостероиды и моноклональные антитела для контроля цитокинового шторма, который, как показали многочисленные исследования, является основным патологическим механизмом поражения легких [30].

Новые подходы лечения пациентов с COVID-19 оказали влияние на показатели госпитализации и привели к изменению характера осложнений в отделении реанимации. Например, в ходе нашего исследования стало заметно, что необходимость в гемодиализе стала более редкой при использовании неинвазивной вентиляции легких по сравнению с инвазивной искусственной вентиляцией легких, при которой чаще развивались сепсис и полиорганная дисфункция. Напротив, увеличилась частота делирия, требующего применения нейролептиков, что связано с уходом за пациентами с сохраненным сознанием, что, вероятно, чаще приводило к декомпенсации их психического состояния в условиях длительного пребывания в ОРИТ, особенно при принятии прона-позиции, выраженной интоксикации на фоне применения НИВЛ [197].

Анализ результатов данных исследования первой и второй волны подтвердил указанную тенденцию. Во второй волне пандемии больные поступали в ОРИТ

более поздно, что соответствовало глобальным тенденциям, с увеличением тяжести состояния реанимационных больных [180, 257]. У пациентов второй волны были выявлены более высокие неспецифические маркеры интоксикации и гипоксии, усиленная гипергликемия, лабораторные показатели органной дисфункции, склонность к гиперкоагуляции, гиповолемия, а также нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, признанное основным маркером неблагоприятного прогноза [9].

В нашем исследовании также был отмечен более низкий уровень С-реактивного белка во вторую волну, что, вероятно, связано с более активным применением моноклональных антител и кортикостероидов в лечении SARS-CoV-2 в этот период. Также был выявлен статистически меньший уровень прокальцитонина в течение второй волны пандемии, что, вероятно, связано с реже встречающимися случаями вторичной бактериальной инфекции у пациентов без искусственной вентиляции легких [123].

4.3. Распространенность гиповитаминоза D у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Дефицит витамина D достаточно часто встречается у пациентов в ОРИТ и варьирует от 40 до 70% у пациентов [44].

При изучении распространенности гиповитаминоза D у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, было выявлено, что в 94% определяется различная степень снижения витамина D: в 37% был диагностирован дефицит витамина D (от 10 до 19,9 нг/мл), в 46% — тяжелый дефицит витамина D (<10 нг/мл), в 12% — недостаточность витамина D (от 20 до 29,9 нг/мл). Схожие результаты были получены в работе авторов Индии [273] и Греции [172].

Важным результатом исследования является то, что концентрации 25(OH)D в сыворотке у амбулаторных пациентов с COVID-19 были значительно выше, чем у пациентов, которые поступили в ОРИТ в связи с прогрессированием болезни (22,5

(13,8; 32,5) и 12,0 (8,7; 15,0) нг/мл, соответственно; $p < 0,001$. Это может указывать на нарушения регуляции и метаболизма витамина D у пациентов в ОРИТ, у которых концентрация витамина D быстро снижается после поступления, но, скорее всего гиповитаминоз D является предсуществующим и служит фактором риска тяжелого течения заболевания.

По данным ряда публикаций [9, 203] типичный «портрет» пациента, поступившего в ОРИТ с тяжелым течением COVID-19, описанный нами выше, выглядит следующим образом: это пожилой пациент (старше 59 лет), с избыточной массой тела или ожирением, сопутствующими заболеваниями и наличие гиперергического иммунного ответа («цитокиновый шторм») [230]. Лечение таких больных включает глюкокортикостероиды, антикоагулянты, респираторная терапия и различные методы элиминации цитокинов. Интересно, но такая клиничко-лабораторная характеристика соответствует больным с дефицитом витамина D. Известно, что пожилые пациенты, как правило, испытывают серьезный дефицит витамина D. Этот происходит из-за подавления экспрессии рецепторов витамина D, снижению концентрации 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D] в почках, снижению образования витамина D в коже. Длительное несбалансированное питание приводит к снижению синтеза витамина D и нарушению обмена кальция [44].

Высокая распространенность дефицита витамина D у пациентов с ожирением - это хорошо известный факт. Одной из возможных причин развития дефицита витамина D при ожирении считают снижение его биодоступности за счет увеличения депонирования в жировой ткани и активации метаболизма с образованием неактивных форм витамина D, а также развитие неалкогольной жировой болезни печени, приводящей к снижению синтеза 25(OH)D в гепатоцитах [145].

Пациенты с COVID-19, поступившие в ОРИТ, имеют риск возникновения нарушения синтеза витамина D вследствие поражения SARS-CoV-2 клеток печени, паращитовидных желез и почек [44]. Дефицит витамина D может возникнуть вторично из-за нарушения синтеза белков, связывающих витамин D [63].

Помимо самого критического заболевания, терапевтические вмешательства, в том числе хирургические, инфузии жидкостей, экстракорпоральная мембранная оксигенация и плазмаферез могут значительно снизить концентрацию витамина D [142]. В связи с тем, что метаболизм 25(OH)D и 1,25(OH)₂D происходит в печени с помощью ферментов цитохрома P-450, применение препараты с аналогичным метаболизмом могут влиять на концентрацию 25(OH)D и 1,25(OH)₂D [145].

Принимая во внимание, что концентрация 25(OH)D в сыворотке у амбулаторных пациентов с COVID-19 и без COVID-19 были значительно выше, чем концентрации 25(OH)D в сыворотке у пациентов с COVID-19, поступивших в ОРИТ, можно предположить, что именно тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 может приводить к снижению уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

В нашем исследовании пациенты с концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови $\leq 9,9$ нг/мл были старше. Пожилой возраст является распространенным фактором риска для витамина D дефицит и неблагоприятные исходы инфекции COVID-19 [247]. Мы провели анализ подгрупп в зависимости от возраста, чтобы уменьшить возможное влияние этой переменной (конфаундинг) на исход. В исследовании не было выявлено межвозрастных различий в концентрациях 25(OH)D в сыворотке между амбулаторными пациентами с COVID-19 и амбулаторными пациентами без COVID-19. Кроме того, мы не выявили связи между концентрациями 25(OH)D в сыворотке крови и прогрессированием COVID-19 среди амбулаторных пациентов с положительным результатом на COVID-19 и заболеваемостью COVID-19 среди амбулаторных пациентов в целом. Хотя несомненно для изучения корреляции между дефицитом витамина D, госпитализацией и смертностью требуется большая группа пациентов с COVID-19.

Известно, что витамин D проявляет мощную иммуномодулирующую активность и может влиять на про- и противовоспалительные цитокины. Он ингибирует выработку моноцитами провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 и TNF α [43]. Он также может снижать продукцию других провоспалительных цитокинов, таких как IL-17 и IL-21, и усиливать секрецию противовоспалительного IL-10 [49]. Несколько исследований показали, что

применение витамина D сопутствует уменьшению тяжести синдрома высвобождения цитокинов при гриппе и конго-крымской геморрагической лихорадки [125, 252]. В связи с этим, можно предположить, что витамин D может уменьшать «цитокиновый шторм» у пациентов с COVID-19 и может быть доступной альтернативой тоцилизумабу.

В связи с влиянием витамина D на клеточный и гуморальный иммунитет в данном исследовании мы изучили состояние клеточного иммунитета у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Выявлено, что меньшее количество НКТ-клеток было у пациентов с COVID-19 и концентрацией $25(\text{OH})\text{D} \leq 9,9$ нг/мл. M. Market и соавт. установили, что концентрация НК-клеток в периферической крови обратно пропорциональна тяжести заболевания COVID-19 [133]. У пациентов со средним и тяжелым течением COVID-19 наблюдались более низкие концентрации циркулирующих НК-клеток, а их функция была угнетена.

В другом исследовании [186], у пациентов тяжелым течением COVID-19 наблюдалось резкое снижение НК-клеток в крови, однако данные клетки были сильно активированы, и эта активация коррелировала с развитием тяжелого течения болезни. Влияние витамина D на защитный иммунитет опосредовано его влиянием на врожденную иммунную систему [49]. Тем не менее, имеются данные, демонстрирующие противоположные эффекты витамина D на активность НК-клеток и их дифференцировку [253]. Для изучения корреляции между дефицитом витамина D и лимфопенией и активацией НК требуются дальнейшие исследования.

Наше исследование подтвердило негативное влияние дефицита витамина D на исход заболевания у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, а также продемонстрировало его взаимосвязь с числом лейкоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарным индексом, D-димером, тропонином, что в свою очередь было описано во многих работах в качестве предикторов неблагоприятного исхода [9, 87

4.4. Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

При изучении тромботических осложнений, диагностированных у пациентов в ОРИТ с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, выявлено, что их частота составила 19,7%. В группе пациентов с тромботическими осложнениями чаще проводили ИВЛ и использовали вазопрессоры, продолжительность нахождения в ОРИТ и в стационаре была больше, однако не было достоверных различий по выживаемости между группами.

Частота тромботических осложнений у пациентов данного исследования значительно ниже, чем частота, приведенная в ранних работах из Китая [233, 46] или из Европы [144], которая составляла от 25% до 85%. Одной из возможных причин таких различий могло быть использование у пациентов различных доз антикоагулянтов для профилактики тромботических осложнений. В нашем исследовании больные получали преимущественно лечебные дозы антикоагулянтов, а в работах иностранных коллег протокол профилактики тромботических осложнений включал использование стандартных профилактических доз гепаринов [2, 33].

В исследовании была выявлена высокая частота тромботических осложнений у пациентов, поступивших из стационара, которая фактически равнялась частоте венозных тромбозов пациентов в ОРИТ (19% и 19,7%, соответственно), что может быть объяснимо патогенетическими особенностями заболевания. Причинами повышенной частоты тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 в ходе стационарного лечения может быть не только гипериммунная реакция, но и наличие продолжительной гиповолемии, гемоконцентрации, и замедления венозного оттока из-за вынужденного положения в прон-позиции [2]. Еще одним потенциальным фактором, способствующим повышенному риску тромботических осложнений при SARS-CoV-2, может быть интенсивная воспалительная реакция с высвобождением разнообразных цитокинов и хемокинов. Увеличение уровня интерлейкинов в крови, особенно ИЛ-6, инициирует увеличение экспрессии

тканевого фактора и активацию внешнего пути свертывания крови, что приводит к образованию тромбина. Нужно отметить, что формирование синдрома гиперкоагуляции при SARS-CoV-2 также связано с прямым повреждением клеток эндотелия вирусами [258]

У пациентов, поступивших в ОРИТ, возникают дополнительные факторы риска развития тромбозов. Мы выявили, что отношение шансов развития тромботических осложнений было в два раза больше у пациентов, которым проводилась ИВЛ или назначались вазопрессоры, мышечные релаксанты или антипсихотики. В условиях искусственной вентиляции легких (ИВЛ) риск тромботических осложнений возрастает из-за сниженной преднагрузки, вазоплегии вен и вынужденного положения пациента, обусловленной применением седации и релаксации [99]. Применение норэпинефрина вызывает вазоконстрикцию периферических сосудов и уменьшает всасывание гепарина при подкожном введении, что сопровождается почти втрое увеличением риска тромботических осложнений [81]. В отличие от предшествующих исследований [126], наш анализ не обнаружил взаимосвязи между развитием тромбозов глубоких вен и широко известными факторами риска, такими как возраст, ожирение, злокачественные новообразования и курение.

При анализе тромботических осложнений было выявлено, что преобладали тромбозы в венах нижних конечностей. Эти выводы находят соответствие не только по данным исследований пациентов с COVID-19, но также исследованиям пациентов в отделениях реанимации общего профиля [81]. Диагностика тромбозов вен нижних конечностей у пациентов может быть затруднена из-за тяжести состояния. Тем не менее, дуплексное ангиосканирование позволяет проводить прикроватный постоянный скрининг данных осложнений. Согласно систематическому обзору, в который были включены 2928 пациентов из отделений реанимации, установлено, что у пациентов, у которых проводился систематический скрининг тромбозов вен нижних конечностей с использованием дуплексного ангиосканирования, регистрировали более низкую частоту венозных тромботических осложнений по сравнению с теми, где диагностика

осуществлялась на основе клинической картины тромбоза (11,0% против 56,3%, $p < 0,001$) [259].

ТЭЛА представляет собой распространенное венозное тромботическое осложнение у пациентов с COVID-19, и может иметь фатальные последствия. Частота возникновения ТЭЛА варьирует от 14% до 28%, причем оно чаще наблюдается у пациентов с COVID-19 в отделениях реанимации, чем у тех, кто находится в стационаре [85, 259]. Возможное различие в частоте ТЭЛА между нашими результатами и литературными данными может быть связано с различиями в протоколах исследования. Например, в некоторых клиниках применяется регулярное проведение мультиспиральной КТ с внутривенным контрастированием у всех госпитализированных пациентов [213], в то время как в нашем исследовании мультиспиральная КТ-ангиография выполнялась только при подозрении на ТЭЛА и возможности транспортировки пациента для проведения процедуры. Также следует отметить, что у пациентов с острой респираторной дистресс-синдром диагностика ТЭЛА осложняется из-за предварительного поражения легких, что может затруднить дифференциацию причин прогрессирования дыхательной недостаточности.

Что касается артериальных тромбозов, в нашем исследовании частота их диагностики оказалась выше по сравнению с другими работами. В работе Helms и соавторы [144] сообщили о всего четырех случаях (2,6%) осложнений в когортном исследовании с участием 150 пациентов с COVID-19 в отделениях реанимации. Тем не менее, клинические случаи подчеркивают, что артериальные тромбозы могут привести к тяжелым последствиям и неблагоприятным исходам [52, 243]. Патогенез артериальных тромбозов изучен недостаточно, и вопрос о том, являются ли они следствием тех же механизмов, что и венозные тромбозы, остается открытым. В работе Azouz E. и соавторов [243] обнаружено, что артериальные тромбы у пациентов с COVID-19, удаленные в ходе оперативного вмешательства, преимущественно состояли из тромбоцитов. Эти данные могут послужить основанием для рассмотрения возможности применения антиагрегантов для

предотвращения тромбозов в артериях, тем не менее, для подтверждения этого необходимо проведение дополнительных исследований.

Мы не выявили различий в исходах касательно летальности между группами пациентов с тромбозами и теми, у кого их не было. Тем не менее, пациенты, у которых были выявлены тромботические осложнения, имели более продолжительное пребывание в ОРИТ и в стационаре по сравнению с пациентами без таких осложнений.

Возможные преимущества применения антикоагулянтной терапии при COVID-19 основаны на данных, указывающих на ведущую роль в чрезмерной гиперкоагуляции и повреждения эндотелия в патогенезе заболевания [220], что приводит к формированию тромбозов в микрорусле и макрорусле. В исследованиях [111], опубликованных в начале пандемии, было обнаружено, что терапевтические дозы сопровождались уменьшением как тромботических осложнений, так и внутрибольничной летальности по сравнению с использованием стандартных профилактических или промежуточных доз. Другие исследования [56, 277] также подтвердили, что повышенные дозы низкомолекулярных гепаринов связаны с уменьшением летальности у пациентов с COVID-19.

Однако эти данные не были подтверждены в трех рандомизированных исследованиях у пациентов в ОРИТ с COVID-19 [264], которые были досрочно прекращены из-за отсутствия влияния лечебных доз антикоагулянтов на исходы. Авторы не выявили различий по выживаемости между группами пациентов, получающих лечебные и профилактические дозы антикоагулянтов (62.7% и 64.5%, соответственно; ОШ, 0.84; 95% ДИ, 0.64; 1.11), а также не было отличий в количестве дней без ИВЛ. Хотя в группе пациентов, получавших антикоагулянтную терапию в терапевтических дозах, было меньше зафиксировано серьезных тромботических осложнений, чем в группе со стандартной тромбопрофилактикой (6,4% против 10,4%), отношение шансов развития тромботических осложнений или смерти была одинаковой в двух группах (40,1% и 41,1% соответственно; ОШ 1,04; 95% ДИ от 0,79 до 1,3).

Повышение С-реактивного белка, ферритина, тропонина отражает степень тяжести пациентов с COVID-19 и тесно связаны с воспалением и тромбообразованием [48]. Неясно, являются высокие значения данных параметров в нашем исследовании прямым следствием SARS-CoV-2 инфекции или вторичными по отношению к системному воспалению и критическому состоянию.

Прогностическая значимость D-димера в случае тромботических осложнений и тромбоэмболических осложнений описана у пациентов в отделениях интенсивной терапии [255]. D-димер представляет собой продукт деградации фибрина и обычно повышается при развитии тромбозов. Однако у пациентов с COVID-19 увеличение плазменной концентрации D-димера, по всей вероятности, обусловлено как нарушением регуляции локального фибринолиза в альвеолах урокиназным активатором плазминогена, так и высвобождаемым его из альвеолярных макрофагов [96]. Считается, что повышенные уровни этого показателя сопряжены с тяжестью COVID-19 и являются независимым предиктором внутрибольничной летальностью у пациентов с COVID-19 [97].

Результаты нашего исследования выявили повышенный уровень D-димера в обеих группах, однако статистически значимых различий в уровне D-димера между группами пациентов с тромботическими осложнениями и теми, у кого их не было, а также в динамике этого показателя в течение первых и седьмых суток не было выявлено. Полученные результаты подтверждают важность D-димера как маркера тяжести COVID-19, но одновременно поднимают вопрос о его ценности для диагностики тромботических осложнений у данной категории пациентов [2]. Таким образом, повышенный уровень D-димера у пациентов с COVID-19 может привести к ложным диагностическим предположениям у врачей относительно венозных тромбоэмболических осложнений и вызвать дополнительные необоснованные диагностические процедуры и затраты.

Обнаруженные повышенные уровни активности АФВ у пациентов данного исследования, а также статистически значимые различия между подгруппами пациентов с тромбозами и без них, могут подтверждать важность нарушения эндотелия в формировании COVID-19-ассоциированной коагулопатии [119].

Интерес вызывает тот факт, что у пациентов с тромбозами, помимо повышенного уровня активности АФВ, наблюдается снижение уровня ADAMTS-13. Возможно, избыточное высвобождение фактора Виллебранда, характерное для пациентов с COVID-19, может привести к истощению ADAMTS-13 и, следовательно, к развитию гиперкоагуляции.

Также в исследовании было выявлено, что пациенты с тромбозами демонстрировали более низкий уровень активности антитромбина III по сравнению с теми, у кого тромбозов не было. Снижение уровня антитромбина III у пациентов с COVID-19 может быть следствием как гипериммунной воспалительной реакции [18, 22, 48], так и применения антикоагулянтов до госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии [176]. В контексте инфекции SARS-CoV-2 наблюдается снижение не только уровня антитромбина III, но и уровней других естественных антикоагулянтов, таких как протеин С и протеин S, дефицит которых может способствовать развитию синдрома гиперкоагуляции [215]. В результате нашего исследования у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями активность протеина С была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без таких осложнений. Воздействие протеина С на гемостаз может быть обусловлено снижением эндотелиальной дисфункции и уменьшением чрезмерной воспалительной реакции [137].

Решение о повышении профилактической дозы должно быть тщательно взвешено с учетом риска тромботических и геморрагических осложнений для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. При изучении геморрагических осложнений у пациентов в ОРИТ с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, выявлено, что частота данных осложнений составила 5,2%.

В соответствии с данными нескольких исследований [46, 80, 144] частота кровотечений у пациентов с COVID-19 различается в пределах от 0,5% до 8,5%, и, нужно отметить, что характеристики этих кровотечений плохо описаны с точки зрения клинических проявлений, времени развития и их локализации. В исследовании Al-Samkari H. и соавт. [85] общая частота кровотечений составила 7,6%, а крупных кровотечений - 5,6%.

Результаты нашего исследования указывают на то, что желудочно-кишечные кровотечения были наиболее распространенными (39,1%) среди пациентов с геморрагическими осложнениями. Геморрагические осложнения были тщательно изучены у пациентов в реанимационных условиях без COVID-19 [81], где факторами риска таких осложнений были выявлены продленное время активации частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбоцитопения, высокие дозы антикоагулянтов, антитромбоцитарная терапия, заместительная почечная терапия и недавние хирургические вмешательства. Но нужно отметить, что группа препарата, использованная для тромбопрофилактики, не имела связи с развитием кровотечений.

Наши выводы также указывают на нарушения в системе гемостаза у пациентов с геморрагическими осложнениями: уровень D-димера повышался в два раза, и показатель АЧТВ был увеличен в полтора раза. Однако у пациентов с COVID-19 и органной дисфункцией сохраняется высокий риск геморрагических осложнений, даже при отсутствии лабораторных признаков коагулопатии. Более того, методы лечения, такие как экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), сопровождаются повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений и геморрагических инсультов [156].

Патогенез геморрагических осложнений при COVID-19 до сих пор является темой изучения. Внутрилегочные микрокровоизлияния являются доминирующим проявлением у пациентов с COVID-19, и возможно, что легочная внутрисосудистая коагулопатия является иницирующим механизмом для системных нарушений системы гемостаза, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и кровоизлияний [94, 140]. Некоторые исследователи предполагают, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19, получающих антикоагулянты, кровотечения могут возникать после снижения стадии воспаления и уменьшения острофазовых белков в сыворотке крови, особенно фибриногена. Уменьшение уровня фибриногена ведет к восстановлению резистентности к гепарину, повышению его концентрации в крови при использовании повышенных доз и увеличению риска геморрагических осложнений [27]. В связи с этим остается

неясным, представляют ли наши результаты реальное увеличение риска кровотечений из-за иммунных механизмов, связанных с COVID-19, применения антикоагулянтов или в результате тяжести заболевания и методов лечения. В связи с этим, требуются дальнейшие исследования для изучения данных вопросов.

Тромбоэластография является важным методом для выбора терапии при периоперационных кровотечениях [174]. По данным тромбо эластораммы мы выявили профиль, который свидетельствовал о гиперкоагуляции у пациентов с тромботическими осложнениями, тем не менее, данные не различались между группами. Однако выборка пациентов в данной работе была небольшая. В связи с этим остается актуальным определение ценности данного метода оценки гемостаза для изучения риска развития тромботических и геморрагических осложнений, а также для определения показаний и выбора антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 как в стационаре, так и в реанимации.

4.5. Внутрибольничная инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Данная работа на момент ее написания была одна из первых в отечественной практике, в которой определена частота и этиология суперинфекции у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, определены факторы риска и исход пациентов с данными осложнениями.

Частота развития суперинфекции у пациентов нашего исследования составила практически 49%, и была несколько выше в сравнении с результатами других исследований [123, 124]. Такая разница, вероятнее всего, была обусловлена группой пациентов нашей работы, состоящей только из больных с тяжелыми формами COVID-19.

Наиболее частыми проявлениями внутрибольничной суперинфекции были ВАП, трахеобронхит/внутрибольничная пневмония, инфекция крови, мочевого инфекция. Частота инфекции крови в нашей выборке составила 39%, что является значительным увеличением по сравнению с обычной частотой в нашем отделении

до начала пандемии. Этот высокий процент инфекции крови может быть связан с огромной нагрузкой на персонал ОРИТ во время пика пандемии COVID-19 и увеличение коечного фонда нашего отделения почти в 5 раз. Кроме этого, стандартные методы инфекционного контроля, такие как уход за сосудистыми катетерами или туалет ротовой полости, могли получить меньше внимания.

Наиболее частыми возбудителями внутрибольничной инфекции у пациентов данного исследования были *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. По данным зарубежных авторов грамотрицательные бактерии также являлись наиболее частыми возбудителями поздней внутрибольничной инфекции у пациентов с COVID-19, в то время как ранняя суперинфекция и была представлена преимущественно грамположительными микроорганизмами [59, 62].

При изучении чувствительности к антимикробным препаратам штаммов наиболее частых возбудителей обращала на себя внимание их высокая резистентность (*Acinetobacter baumannii* - не чувствительная ко всем группам антимикробных препаратов, *Klebsiella pneumoniae* - чувствительность только к цефтазидим-авибактаму и в половине случаев к аминогликозидам). Несмотря на распространенность штаммов, резистентных к большинству антибиотиков у данных возбудителей в Российской Федерации, определенную роль в развитии резистентности могло сыграть необоснованное применение антибактериальных препаратов при рекомендованном лечении COVID-19. Согласно первым рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с COVID-19 [11, 12] подавляющее большинство пациентов нашего исследования получали эмпирическую антибактериальную терапию. Однако по нашим данным коинфекция определялась редко у пациентов с COVID-19 в ОРИТ. Это также подтверждается данными других исследований [58, 163]. Кроме этого, тяжелое течение COVID-19 может легко имитировать бактериальный сепсис [223], и это, безусловно, побудило многих врачей назначать антибиотики, что затем оказалось неоправданным.

В отличие от исследования Bartolletti и соавт. [124], мы не обнаружили высокой частоты инфекций, вызванных *Aspergillus spp.* Возможно, это расхождение

обусловлено отсутствием систематического бактериологического скрининга для данного вида инфекции в нашей клинике.

Развитие внутрибольничной суперинфекции было ассоциировано с тяжестью состояния при COVID-19. Мы выявили значимые различия в клинико-лабораторных показателях, таких как SOFA, SpO₂, количество лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, и СРБ между группами пациентов с инфекцией и без инфекции. Эти показатели ранее описывались как индикаторы тяжести состояния и факторы неблагоприятного исхода при COVID-19 [87].

В нашем исследовании вторичная суперинфекция чаще возникала у мужчин с COVID-19. Известно, что у мужчин выше риск развития тяжелой формы COVID-19 и неблагоприятного исхода [123, 263]. Dananche С. и соавт. [263] выделили мужской пол как фактор риска для развития пневмонии, ассоциированной с ИВЛ. Различия в иммунологическом ответе, связанные с генетикой и гормональным статусом, могут объяснить этот феномен [168].

Пациенты в нашем исследовании чаще всего получали глюкокортикостероиды в качестве иммуномодулирующих препаратов. Результаты рандомизированного исследования [146] указывают на снижение 28-дневной смертности у пациентов с COVID-19, которым проводилась искусственная вентиляция легких или ингаляция кислорода и использовался дексаметазон. Однако в данном исследовании отсутствуют данные о развитии инфекционных осложнений. Мы не обнаружили различий в частоте использования глюкокортикостероидов между группами пациентов с внутрибольничной инфекцией и без нее. Согласно результатам работы Т. Vardi и соавт. [193], глюкокортикостероиды были единственным методом лечения, которое сопровождалось развитием внутрибольничной инфекции без статистической значимости в многофакторном анализе. Важно отметить, что применение глюкокортикостероидов в данном исследовании не оказало влияния на смертность.

В нашем исследовании развитие внутрибольничной инфекции ассоциировалось с повышенной летальностью, увеличением продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре, а также

продолжительностью использования искусственной вентиляции легких. Наши данные согласуются с результатами испанских авторов [147] который также установили, что внутрибольничная инфекция является независимым фактором неблагоприятного исхода и одной из основных причин смерти у трети умерших пациентов с COVID-19.

4.6. Эффективность и безопасность адъювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: холекальциферол

При изучении эффективности холекальциферола у пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 было выявлено, что введение холекальциферола в первые сутки поступления пациентов в ОРИТ приводило к статистически значимому увеличению концентрации 25(OH)D в сыворотке, количества лимфоцитов, NK и NKT-клеток, а также снижения уровня СРБ. Статистически значимое повышение уровня прокальцитонина на 7-й день после лечения отметили в обеих группах пациентов, при более выраженном увеличении в группе плацебо. Частота внутрибольничной инфекции и показатели летальности были одинаковыми между исследуемыми группами. В отличие от группы, принимавшей витамин D₃, пациенты, получавшие плацебо, проводили меньше времени в отделении интенсивной терапии и больнице, и у них была меньше шансов получить положительный результат посева крови.

Использование витамина D₃ в качестве адъювантной терапии COVID-19 обсуждалось с начала пандемии. Во многом это было обусловлено положительным влиянием витамина D на врожденный и адаптивный иммунитет [145], его противовирусными свойствами [154], стимуляцией противовоспалительных цитокинов и подавлением провоспалительных цитокинов [43], а также протективным действием при повреждении легких и сепсисе [141].

Насколько нам известно, наше исследование является одним из первых рандомизированных исследований по изучению эффективности витамина D₃ у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19, поступивших в ОРИТ. На

момент публикации работы было опубликовано шесть рандомизированных клинических испытаний, изучающих терапию витамином D и его активной формой у пациентов с COVID-19 [120, 183]. Однако пациенты, которые были включены в данные клинические исследования были госпитализированы с легкой формой COVID-19 и получали лечение вне ОРИТ [120, 183]. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что пациенты с COVID-19, получавшие лечение витамином D, реже имели положительный ПЦР тест, меньший риск летального исхода и госпитализации в ОРИТ [266]. Однако статистической значимости исходов и летальности не было.

Одним из основных результатов нашего исследования было то, что применение витамина D₃ привело к статистически значимому увеличению количества NK-клеток и NKT-клеток, при этом субпопуляция NK-клеток почти достигла нормальных значений, в отличие от пациентов, принимавших плацебо, где NK-клетки и NKT-клетки продолжали снижаться.

В литературе мы нашли только несколько работ, целью которых было изучить влияния витамина D₃ субпопуляцию лимфоцитов [159, 221]. Добавление холекальциферола у этих пациентов привело к нормализации активности NK-клеток. Одним из объяснений этого явления может быть положительный эффект витамина D₃ на апоптоз иммунных клеток [280]. В исследованиях, проведенных на моделях *in vitro* или на животных [165], выявлены противоречивые результаты в отношении влияния витамина D на количество и активность NK-клеток и NKT-клеток. [253].

У пациентов нашего исследования было определено критически низкое количество NK- и NKT-клеток при поступлении в ОРИТ. Лимфопения со снижением субпопуляции NK и NKT-клеток описана у пациентов с COVID-19 [157, 283], но у пациентов данного исследования показатели данных клеток были значительно ниже, чем литературные данные, посвященные анализу пациентов со среднетяжелым течением. Точный механизм, с помощью которого SARS-CoV-2 приводит к снижению циркулирующих NK- и NKT-клеток у пациентов с COVID-19, остается неясным. Одним из возможных объяснений данного феномена может

быть то, что НК- и НКТ-клетки перераспределяются в организме. НК-клетки мигрируют в ткань легкого в ответ на увеличение концентрации воспалительных цитокинов, высвобождаемых поврежденными вирусом альвеолоцитами и активированными макрофагами [265]. Это перераспределение НК/НКТ-клеток между периферической кровью и тканями становится еще более выраженным по мере ухудшения течения COVID-19.

Е. Kalicińska и соавт. [157] обнаружили резкое снижение уровня НК-клеток и глубокую дисфункцию Т-лимфоцитов и НК-клеток у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии по сравнению с пациентами с COVID-19, не находящимися в ОРИТ. М. А. Zingaropoli и соавт. [283] выявили, что у пациентов с COVID-19 было низкое количество НК- и НКТ-клеток по сравнению со здоровыми донорами. Более того, низкий процент НКТ-клеток был независимо связан с тяжестью заболевания и положительно коррелировал с коэффициентов PaO_2/FiO_2 . Корреляция между степенью цитопении и тяжестью COVID-19 отмечена и в нашем исследовании, в котором вошли пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

При оценке взаимосвязи витамина D и субпопуляций лимфоцитов было выявлено, что степень НКТ-лимфопения высоко коррелирует со степенью недостаточности витамина D. Схожие результаты были получены в работе А. G. Vassiliou и соавт. [172]. Авторы продемонстрировали, что дефицит витамина D ассоциировался со снижением количества НК-клеток; в частности, у пациентов с дефицитом витамина D наблюдалась легкая НК-лимфопения (<100 клеток/мкл), тогда как у пациентов с недостаточностью витамина D₃ было нормальное количество НК-клеток (≥ 100 клеток/мкл).

В нашем исследовании после рандомизации были сформированы две группы с сопоставимыми демографическими данными и сопутствующими патологиями. В группе витамина D₃ были зарегистрированы более высокие исходные уровни СРБ и прокальцитонина ($P < 0,05$). Учитывая эти различия, у пациентов в группе витамина D₃ в целом был более высокий риск неблагоприятных исходов. Тем не менее, показатели смертности и внутрибольничной инфекции были одинаковыми

между группами. У пациентов в группе витамина D3 чаще регистрировали положительные результаты бактериологического исследования крови, и у пациентов этой группы были больше продолжительность нахождения в ОРИТ и в стационаре. Тенденция к улучшению лабораторных данных в группе витамина D могла не получить клинической реализации из-за исходно более тяжелого состояния больных этой группы. Можно предположить, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 прием витамина D3 может привести к улучшению результатов, но для реализации этого эффекта необходим достаточно длительный период времени.

Эффективность применения витамина D3 у пациентов в ОРИТ может быть ограничена из-за критического состояния пациентов, а также из-за терапии, которую они получают [44, 162]. Использование активной формы витамина D3 у пациентов с тяжелой формой COVID-19 может иметь некоторые преимущества перед холекальциферолом, поскольку кальцитриол не нуждается в 25-гидроксилировании в печени и лучше всасывается в кишечнике при пероральном приеме Lousera C. и соавт. [171] описали терапевтическую пользу быстрого повышения уровня циркулирующего 25(OH)D3 в сыворотке после перорального приема 25(OH)D3 (кальцифедиол, предшественник активной формы витамина D3) у пациентов с COVID-19. Авторы выявили повышение числа лимфоцитов и снижение числа нейтрофилов в крови у пациентов группы кальциферола, при у пациентов этом продолжительность в ОРИТ и в стационаре, снижение потребности в ИВЛ и летальности были достоверно меньше, чем в группе плацебо.

В исследованиях по изучению эффективности холекальциферола у пациентов с COVID-19 [183] и пациентов в ОРИТ без COVID-19 [185] чаще применялась однократная очень высокая доза холекальциферола. Однако, улучшения клинических исходов при этом не было выявлено. В нашем исследовании использовалась схема введения средней дозы 1 раз в семь дней с последующим введением поддерживающей дозы. Как ни парадоксально, однако большая разовая доза витамина D3 может быть менее эффективной, чем регулярное (ежедневное или еженедельное) применение меньших доз [136]. Болюсное введение витамина

D3 может влиять на метаболизм витамина D в тканях-мишенях, способствуя усилению 24-гидроксилирования [136]. Следовательно, эти эффекты могут нивелировать действия 25(OH)D на иммунную систему и снизить ответ против респираторных инфекций. Вывод, который не вызывает сомнений - пациенты с нормальным уровнем витамина D реже переносят вирусную патологию в крайне тяжелой форме, то есть рутинная коррекция витамина D должна стать одним из компонентов поддержания здоровья населения.

4.7. Эффективность и безопасность адъювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: дексметомидин

Результаты исследования по изучению влияния дексметомидина на частоту развития делирия у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 не выявили различий в частоте делирия между группами лечения с использованием для дексметомидина и пропофола/мидазолама. Однако данным мета-анализа, в который вошли 28 рандомизированных контролируемых исследований, определено, что дексметомидин снижает частоту и продолжительность делирия у пациентов в критическом состоянии [105]. Но нужно отметить, что в данных исследованиях в группе контроля чаще применяли для седации бензодиазепины, которые являются известным фактором риска делирия [100]. В другом исследовании, в которое вошли пациенты с нозокомиальной инфекцией, не выявлено различий в частоте делирия у пациентов, которые получали дексметомидин и пропофол [106].

Накапливается все больше доказательств о органопротективном действии дексметомидина [107] за счет комбинации его противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов. Дексметомидин способствует снижению уровней TNF- α , IL-1, IL-6 и поддержанию баланса между CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами, что позволяет взглянуть на использование этого лекарственного средства при COVID-19 с совершенно иной стороны [104].

Stockton J. и C. Kyle-Sidell описали случай применения дексмететомидина в лечении пациентки с COVID-19 и прогрессирующей тяжелой гипоксемией, что привело к постепенному улучшению оксигенации и избежанию интубации трахеи [237]. Авторы предположили, что улучшение состояния пациентки связано с изменениями в ее поведении (снижение тревожности и ажитации) и физиологии (улучшение вентиляционно-перфузионного соотношения), вызванными препаратом.

Тем не менее, результаты нашего исследования [36] указывают на то, что эффективность применения дексмететомидина у пациентов с тяжелым течением COVID-19 вероятно связана с его иммуномодулирующим действием и способствовало нормализации лейкоцитарной формулы крови. Это, вероятно, привело к снижению госпитальной летальности в группе лечения, несмотря на исходно худшие показатели нескольких прогностических маркеров тяжести заболевания болезни. Мы не выявили, что применение дексмететомидина улучшило газовый состав крови или снизило частоту делирия.

Кроме того, результаты ряда исследований показали, что изменение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов при COVID-19 не только определяет прогноз заболевания, но и влияет на эффективность иммуномодулирующей терапии [245]. Мы не обнаружили уменьшения концентрации С-реактивного белка в группе лечения, что, наряду с диагностически значимым повышением прокальцитонина (более 0,5 нг/мл; увеличение в 3 раза от исходного уровня), свидетельствует о развитии инфекции, вызванной бактериями.

Применение дексмететомидина у пациентов с тяжелым течением COVID-19 у некоторых исследователей вызывает опасения. По мнению R. Magoon, нежелательные эффекты дексмететомидина (гипертермия и синдром отмены) ограничивают его применение у пациентов [173]. Во время проведения нашего исследования мы не получили ни одного осложнения, связанного с использованием данного препарата. Наиболее частыми побочными эффектами были брадикардия и артериальная гипотензия, которые были купированы изменением скорости инфузии препарат.

Нужно отметить, что ограничениями данного исследования являются - проведено на базе одного общего ОРИТ, ретроспективный характер, небольшой объем выборки. Тем не менее, учитывая отсутствие статистически значимой разницы в частоте делирия между группами пациентов в нашем исследовании и «неседативный» лечебный эффект дексмететомидина, мы считаем это ограничение допустимым. Кроме этого, часть пациентов в каждой из групп нашего исследования получили дополнительное иммуномодулирующее лечение, что потенциально могло повлиять на исходы. Однако число таких больных было незначительно и сопоставимо между группами, что делает это влияние маловероятным.

4.8. Эффективность и безопасность адъювантной терапии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19: ингаляционный сурфактант

Наша работа представляет собой одно из первых исследований, в рамках которого был проанализирован эффект ингаляционного сурфактанта при прогрессировании дыхательной недостаточности и результаты лечения у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии. Основным результатом, на который мы обратили внимание, является то, что у пациентов, получавших сурфактант, потребность в искусственной вентиляции легких возникла только у 21%, а смертность составила 10,5%. В контрольной группе эти показатели были значительно выше – 70% и 50% соответственно. Однако, несмотря на первоначальное впечатление о революционности этих результатов, вероятно, нельзя исключить влияние других факторов («bias»), кроме эффекта сурфактанта. Имеется в виду, что данное исследование не было предварительно запланированным в связи с неожиданно развившейся пандемией COVID-19, и группа пациентов, которой проводилась ВПКТ, но не получала сурфактант, была включена в первый месяц работы нашей клиники, когда гипериммунная антиковидная плазма реконвалесцентов COVID-19 еще не была доступна, а возможности введения моноклональных антител к ИЛ-6

были ограничены. Поэтому больные из группы ВПКТ без сурфактанта получили такую терапию только в 15% случаев, в то время как пациенты из группы сурфактанта – в 68%. Чтобы исключить воздействие патогенетической терапии, мы проанализировали данные о частоте перевода на ИВЛ и летальности у шести пациентов из группы ВПКТ, получавших сурфактант, при отсутствии введения тоцилизумаба, сарилумаба и гипериммунной плазмы. Результаты показали, что только два из таких больных (33,3%) требовали перевода на ИВЛ, и из них один умер (16,6%). В сравнении с этим, у 17 пациентов из группы ВПКТ, не получавших ни сурфактант, ни другую патогенетическую терапию, эти показатели составили 82,3% и 58,8% соответственно.

Несмотря на ограниченный объем выборки, который не позволяет утверждать о статистически значимых различиях между группами, заметна тенденция к уменьшению риска перевода на инвазивную искусственную вентиляцию легких и повышению выживаемости у пациентов, получавших терапию сурфактантом. В связи с этим возникает естественный вопрос: действительно ли методы лечения, такие как моноклональные антитела и гипериммунная плазма, не оказывают влияния на течение болезни и исходы у больных COVID-19? Результаты первых рандомизированных исследований подтверждают эту гипотезу. Например, 29.07.2020г. компания "Рош" представила предварительный отчет по двойному слепому плацебо-контролируемому исследованию COVACTA, в котором у пациентов с тяжелым течением пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, не было замечено различий в клиническом статусе, 28-дневной летальности и частоте перевода на искусственную вентиляцию легких между теми, кто получал тоцилизумаб, и теми, кто принимал плацебо [COVACTA trial, 2020]. Согласно нашему исследованию, эффективность гипериммунной плазмы от реконвалесцентов COVID-19 отмечается у пациентов со среднетяжелым течением болезни на ранних стадиях дыхательной недостаточности, в то время как воздействие на пациентов в отделении интенсивной терапии проявляется менее заметно, не влияя существенно на летальность, частоту перевода на искусственную вентиляцию и длительность применения ИВЛ [21].

Тем не менее, результаты по оценке влияния ингаляционного сурфактанта кажутся слишком оптимистичными, чтобы их можно было принять безоговорочно. Вероятно, такую разницу в летальности и частоте ИВЛ у больных, получавших и не получавших сурфактант, можно отнести и на отсутствие опыта ведения таких пациентов в первые недели работы клиники с COVID-19, и на колоссальную нагрузку, выпавшую на долю персонала в этот период. Нельзя не учитывать и тот факт, что показания к ИВЛ в начале апреля 2020 г. в целом были гораздо шире, чем по мере накопления знаний и опыта в области COVID-19. Кроме того, больные, получавшие сурфактант, имели менее высокий уровень С-реактивного белка, следовательно, и системного воспаления, что тоже наверняка сыграло роль в улучшении выживаемости.

Несмотря на целый ряд перечисленных выше ограничений нашего анализа, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ингаляционное введение сурфактанта при COVID-19 имеет точку приложения и оказывает позитивные эффекты как минимум на течение, а возможно, и исходы заболевания. В целом создается впечатление, что при данной новой нозологической форме роль экзогенного сурфактанта выше, чем при ОРДС взрослых, вызванном иными причинами. Возможным ответом на вопрос, с чем это может быть связано, является мнение ряда экспертов, которые считают, что при COVID-19 нередко развивается атипичная форма ОРДС, когда при сохранении механических свойств легких, нормальном комплаенсе наблюдается тяжелая гипоксемия, как это бывает у новорожденных с дефицитом сурфактанта [91, 161].

Еще одним отличием поражения легких при COVID-19 считается сочетание очагового альвеолярного коллапса с диффузной гиперплазией альвеолоцитов II типа, которые являются носителями рецептора ангиотензин-превращающего фермента (ACE-2), лигандом которого выступает SARS-CoV-2 [202]. Таким образом, альвеолоциты II типа, с одной стороны, служат входными воротами для нового коронавируса, а с другой – продуцентами сурфактанта. Кроме того, в аутопсийном материале ткани легких находят значительное повышение экспрессии сурфактант-ассоциированного белка А [20]. По-видимому, коронавирус, первично

повреждая альвеолярный эпителий, приводит к деградации слоя сурфактанта и альвеолярным ателектазам. А путем гиперплазии альвеолоцитов II типа и синтеза эндогенного сурфактанта зараженный организм пытается противостоять вирусному вторжению [244]. Наверняка изученные ранее противоиные свойства сурфактанта также играют свою роль в общем эффекте при COVID-19. В экспериментах у мышей, зараженных летальной дозой вируса гриппа H1N1, экзогенный сурфактант и его компоненты предотвращали развитие диффузного альвеолярного повреждения, уменьшали степень воспалительных изменений и вирусную нагрузку [219]. Также показано, что сурфактант является активатором макрофагальной реакции при коронавирусной инфекции SARS-CoV-1, ингибирует продукцию ИЛ-12 при липополисахаридной стимуляции [240, 256].

Несмотря на значимые эффекты в отношении частоты перевода на ИВЛ и летальности, группы исследования не отличались по длительности общей госпитализации и пребывания в ОРИТ. Это связано с тем, что пациенты, которые не переводились на ИВЛ, еще длительно требовали проведения ВПКТ и поэтому оставались в реанимационном отделении.

Что касается отсутствия различий в продолжительности ИВЛ, здесь, по-видимому, основную роль играет крайне тяжелая степень поражения легких. Если диффузное альвеолярное повреждение с субтотальным захватом легочной паренхимы произошло несмотря на введение сурфактанта, дальнейший сценарий уже вряд ли определяется предшествующим лечением. Наш опыт и результаты многих исследований свидетельствуют о том, что, кроме методов респираторной поддержки, ранней реабилитации, терапии и профилактики осложнений, пока невозможно рассчитывать на другое эффективное лечение у данной категории больных.

К вопросу о способе доставки - мы использовали ингаляционный путь введения сурфактанта, хотя в большинстве исследований при ОРДС препарат вводится эндобронхиально при бронхоскопии. Поскольку больным с COVID-19 подобные процедуры в целом не рекомендуются, считаем, что ингаляции сурфактанта – удобный и безопасный метод доставки, который можно

использовать не только в отделениях реанимации, но и в общем инфекционном стационаре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

В ретроспективную часть исследования включены 543 пациента, из них было 283 мужчин и 260 женщин в возрасте от 19 лет до 97 лет (медиана возраста 48 лет), госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по поводу тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19.

В проспективную часть исследования включены 106 пациентов (53 мужчины, 53 женщин) с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в возрасте от 28 лет до 95 лет (медиана - 66 лет).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Исследования №1 было посвящено изучению клинико-лабораторной характеристики пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, выявлению предикторов неблагоприятного исхода и сравнению пациентов первой и второй волны были включены все пациенты с COVID-19, госпитализированные в ОРИТ для лечения и обследования.

У всех пациентов регистрировали демографические данные, наличие сопутствующей патологии, клинические характеристики и методы терапии, проводили стандартное лабораторное обследование, регистрировали данные инструментальных исследований, выполненные при поступлении пациента в ОРИТ (компьютерная томография органов грудной клетки, дуплексное исследование вен нижних конечностей и трансторакальное эхокардиографическое исследование), исходы (летальность в ОРИТ, продолжительность пребывания в ОРИТ, продолжительность пребывания в клинике, частота и длительность ИВЛ, случаи применения почечно-заместительной терапии и применении вазопрессоров).

При изучении характеристики у 543 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, было выявлено, что медиана возраста больных составила 72 (61; 82) года, медиана индекса массы тела – 29,7 (26,6; 33,7) кг/м², соотношение мужчин и женщин не различалось и составило 283 (52%) и 260 (48%), соответственно. Пациенты поступили в ОРИТ на 11 (8; 16) сутки от начала заболевания и на 4 (1,2; 7,1) сутки после госпитализации в стационар. У 71,5 % были подтверждены данные о наличии SARS-CoV-2 методом ПЦР.

У большинства пациентов имелись сопутствующие заболевания: у 461 (84%) пациента была выявлена хотя бы одна сопутствующая патология, две и более патологии были выявлены у 370 (68%) пациентов. Только 82 пациента не имели каких-либо заболеваний. В структуре сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия занимала ведущее место - 388 (71,5%) пациентов, ишемическая болезнь сердца была у 209 (38,5%) пациентов и сахарный диабет у 159 (29,3%) пациентов. При изучении лабораторных показателей при поступлении обращали на себя внимание признаки выраженной системной воспалительной реакции: значительное повышение С-реактивного белка (99 (37,4; 176) мг/л), ИЛ 6 (109 (37,3; 363) пг/мл), ферритина (839 (456; 1372) нг/мл), лейкоцитов ($9,73 \times 10^9/\text{л}$ ($7,08 \times 10^9/\text{л}$; $13,77 \times 10^9/\text{л}$)) на фоне значимой лимфопении $0,79 \times 10^9/\text{л}$ ($0,52 \times 10^9/\text{л}$; $1,17 \times 10^9/\text{л}$). При анализе коагулограммы было выявлено значимое повышение D-димера (0,86 (0,46; 1,81) мкг/мл). Кроме этого, были значительно повышены высокочувствительный тропонин Т (31,4 (13,8; 126,3) пг/мл) и наблюдалась низкая концентрация альбумина (31 (28; 34) г/л). При определении витамина D у 130 пациентов его концентрация составила 11 нг/мл. Остальные лабораторные показатели находились в пределах референсных (нормальных) значений.

У всех пациентов при поступлении были признаки дыхательной недостаточности, которые проявлялись снижением насыщения капиллярной крови кислородом по данным пульсоксиметрии (86 (78; 92) %) и снижением pO_2 в артериальной крови (67,3 (51,7; 85,9) мм рт ст) при ингаляции O_2 . У 293 (45%) пациентов было диагностировано массивное (3–4-й степени) поражение легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) отметили умеренно сниженную фракцию изгнания левого желудочка (56 (54; 58) %) и повышенное давление в легочной артерии (39 (31; 47) мм.рт.ст.). У 74,8% пациентов выявлено коллабирование нижней полой вены более 50%, у 27,8% выявили тромбозы глубоких и поверхностных вен нижних конечностей.

309 (56,9%) пациентов находились в проп-позиции не менее 16 ч/сут, 154 (28,4%) больных получали лечение с использованием высокопоточной кислородотерапии, 373 (68,7%) пациентам в дальнейшем была начата ИВЛ. У 271

(49,9%) пациентов во время ИВЛ применялась миорелаксация для возможности обеспечить необходимые режимы аппаратного дыхания. Мы придерживались тактики ранней пункционно-дилатационной трахеостомии для снижения необходимости в седации, максимально возможной ранней активизации и облегчении проведения туалета полости рта. Данная процедура выполнялась на 2 (2; 3) день. Заместительная почечная терапия (гемодиализ или гемофильтрация) понадобилась 63 (10%) пациентам. В рамках патогенетической терапии чаще всего применяли препараты из группы глюкокортикостероидов - 351 (61%) пациент), значительно реже использовали препараты из группы моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6 - 108 (19,9%) и только у 20 (3,6%) пациентов были проведена терапия патогенредуцированной иммунной плазмой реконвалесценто, перенесших COVID-19.

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

На следующем этапе исследования у 299 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, были определены **факторы риска проведения ИВЛ**. Для этого проведено сравнение исходных данных больных, которым в последующем потребовалось проведение ИВЛ и тех, чье состояние позволяло проводить лечение с сохраненным самостоятельным дыханием. Между группами не было различий по возрасту, полу, ИМТ и времени поступлению в ОРИТ от начала заболевания и поступления в стационар. В отличие от группы пациентов на самостоятельном дыхании, в группе пациентов на ИВЛ достоверно чаще была ИБС (101 (50%) пациентов и 34 (35%) пациентов, соответственно; $p = 0,012$), сахарный диабет 75 (37,1%) пациентов и 23 (23,7%) пациентов, соответственно; $p = 0,021$) и онкологические заболевания 12 (5,9%) пациентов и 15 (15,5%) пациентов, соответственно; $p = 0,007$).

Также был выявлен ряд достоверных отличий среди исходных лабораторных показателей между группами больных с ИВЛ и без ИВЛ. В сравнении с группой

пациентов без ИВЛ, у группы пациентов, которым проводилась ИВЛ, были более значимые снижения лимфоцитов ($p < 0,001$) и витамина D ($p = 0,002$). Кроме этого было выявлено, что в отличие от группы пациентов, которым не проводилась ИВЛ, в группе пациентов с ИВЛ были более повышенные значения лейкоцитов ($p = 0,035$) и нейтрофилов ($p = 0,004$), тропонина ($p = 0,012$), тропонина через 2 часа ($p = 0,307$), СРБ ($p = 0,001$), прокальцитонина ($p = 0,004$) и ферритина ($p = 0,015$), а также D-димера ($p = 0,001$), глюкозы ($p = 0,001$) при поступлении в ОРИТ.

Сравнительный анализ показателей инструментальных исследований в группах выявил, что у пациентов, которым проводили ИВЛ, были меньше значения SpO₂ (89 (85; 95) % и 85 (78; 90) %, соответственно; $p = 0,001$) при больших значениях ДЛА (39,0 (32; 47) сист. мм.рт.ст. и 35,0 (30; 41) сист. мм.рт.ст., соответственно; $p = 0,013$) по данным ЭхоКГ. У пациентов, которым проводилась ИВЛ, чаще диагностировали поражения легких 3 - 4 степени по данным КТ органов грудной клетки, чем в группе у пациентов без ИВЛ (139 (69%) пациентов и 51 (53%) пациентов, соответственно; $p = 0,036$), и чаще верифицировали тромбозы в системе поверхностных и глубоких вен нижних конечностей (47 (23,2%) пациентов и 12 (12,3%) пациентов, соответственно; $p = 0,047$).

Определены **факторы риска необходимости в ИВЛ** у пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19: SpO₂ < 89%, лимфоциты < $0,7 \cdot 10^9$ /л, нейтрофил-лимфоцитарное соотношение > 6,91, глюкоза > 12 ммоль/л, тропонин Т 1 пг/мл > 16 при поступлении, СРБ > 86 мг/л, прокальцитонин при поступлении > 0,098 нг/мл, D-димер > 2,9 мкг/мл, витамин D < 10,5 нг/мл. На основании данных факторов создана **модель прогнозирования риска необходимости в ИВЛ** у пациентов при поступлении в ОРИТ. Для оценки качества модели был проведен ROC – анализ. Площадь под ROC кривой составила 0,763, чувствительность – 79 %, а специфичность – 75 % ($p < 0,0001$).

На следующем этапе были изучены 543 истории болезни пациентов, у которых **был летальный исход** или которые были выписаны из стационара.

При сравнительном анализе демографических данных в группах было отмечено, что умершие больные были старше, чем выжившие, однако различий по

полу, срокам поступления в ОРИТ от начала первых симптомов COVID-19 или от момента госпитализации в стационар не было. При изучении сопутствующей патологии в группах выявлено, что в сравнении с выжившими пациентами умершие пациенты достоверно чаще имели ИБС ($p = 0,002$), цереброваскулярные болезни ($p = 0,034$) и онкологические заболевания ($p = 0,036$).

Ряд достоверных отличий был выявлен в исходных лабораторных показателях. В сравнении с группой выживших пациентов, у группы пациентов с летальным исходом, в лабораторных показателях отмечались более значимые снижения лимфоцитов ($p = 0,001$), тромбоцитов ($p = 0,001$), альбумина ($p = 0,001$). Кроме этого было выявлено, что в отличии от группы выживших пациентов, в группе пациентов с летальным исходом были более повышенные значения лейкоцитов ($p = 0,001$) и нейтрофилов, тропонина ($p = 0,001$), креатинина ($p = 0,008$), билирубина ($p = 0,045$), СРБ ($p = 0,11$), прокальцитонина ($p = 0,001$) и ферритина ($p = 0,124$), а также D-димера ($p = 0,001$), глюкозы ($p = 0,005$) и лактата ($p = 0,001$).

Сравнительный анализ показателей инструментальных исследований в группах выявил, что у умерших пациентов были достоверно меньше значения УО и ФИЛЖ, чем у выживших, при более повышенном давлении в легочной артерии ДЛА. Также у умерших пациентов чаще возникали тромбозы в системе поверхностных и глубоких вен нижних конечностей ($p = 0,007$).

При изучении и сравнении интенсивной терапии между группами выживших пациентов и пациентов с летальным исходом выявили, что в отличии от выживших пациентов, пациенты с летальным исходом чаще нуждались в ИВЛ и в НИВЛ, им чаще выполнялась прон-позиция и вводились мышечные релаксанты. Продолжительность ИВЛ в группе с летальным исходом была меньше, чем у выживших, а продолжительность НИВЛ больше. В отличии умерших, частота ВКПТ и ее продолжительность были достоверно больше у выживших. У пациентов с летальным исходом чаще возникали показания для заместительной почечной терапии (гемодиализ или гемодиализация), применения норэпинефрина и глюкокортикостероидов.

Определены **факторы риска летального исхода** у пациентов при поступлении в ОРИТ: возраст > 55 лет, $SpO_2 < 85\%$, лимфоциты $< 0,59 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $> 9,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофил-лимфоцитарное соотношение $> 12,13$, тромбоциты $< 148 \times 10^9/\text{л}$, тропонин при поступлении $> 17,7$ пг/мл, тропонин через 2 часа > 37 пг/мл, креатинин $> 92,8$ мкмоль/л, прокальцитонин $> 0,238$ нг/мл, билирубин общий > 14 мкмоль/л, D-dimer $> 2,3$ мкг/мл. На основании данных факторов создана **модель прогнозирования летального исхода** у пациентов при поступлении в ОРИТ. Для оценки качества модели был проведен ROC – анализ. Площадь под ROC кривой составила 0,776. Чувствительность 74%, специфичность 76% ($p = 0,001$).

При сравнительном анализе данных пациентов **первой и второй волн пандемии**, поступивших в ОРИТ с тяжелым и крайне тяжелым течением, было выявлено, что пациенты второй волны были старше, чем пациенты первой волны (74 (64; 82) года и 68 (57; 79) лет; $p = 0,001$), однако пациенты не отличались по полу и ИМТ, который был повыше в обеих группах.

После распределения пациентов по возрастному спектру обращала на себя внимание минимальное количество пациентов младше 40 лет в обеих волнах пандемии. В отличие от первой волны пандемии, во вторую волну процент пациентов старшей возрастной группы (71-80 лет и старше 80 лет) был достоверно больше (для 71-80 лет: 37 (18,5%) пациентов и 101 (29,4%) пациентов, соответственно; $p = 0,005$) и старше 80 лет: 46 (23%) пациентов и 94 (33,2%) пациентов; $p = 0,012$).

Подтверждение диагноза COVID-19 методом ПЦР SARS-CoV-2 в первую волну было значимо чаще, чем во время второй волны пандемии ($p = 0,001$). В отличие от первой волны, пациенты второй волны поступали в ОРИТ значимо позже от начала заболевания (10 (7; 13) дней и 11 (9; 17) дней; $p = 0,001$) и от даты госпитализации в стационар (2,5 (0; 5) дня и 4 (2; 8) дней; $p = 0,001$).

Статистически значимых отличий по сопутствующей патологии между группами выявлено не было. Отмечено значимое снижение доли курильщиков

среди больных с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания во время второй волны пандемии.

При изучении летальности в ОРИТ у пациентов первой и второй волны пандемии было выявлено, что у пациентов, госпитализированных в первую волну пандемии, летальность была меньше, чем у пациентов второй волны (101/200 (50,5%) пациент и 215/343 (62,7%) пациентов соответственно; $p = 0,006$). Длительность пребывания пациентов в ОРИТ при этом была больше в первую волну (8 (4; 15) дней и 6 (3; 10) дней соответственно; $p = 0,003$).

При сравнении летальности в возрастных группах пациентов первой и второй волны не было выявлено различий по данному показателю, однако в каждой группе во вторую волну была отмечена тенденция к большей летальности. Сравнительный анализ летальности в возрастных группах продемонстрировал увеличение данного показателя с каждым десятилетием. Статистически значимые различия по летальности были выявлены между пациентами всех возрастных групп и пациентами старше 80 лет ($p=0,001$).

При изучении и сравнении основных позиций проведенной терапии при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 между двумя волнами пандемии не выявили различий в частоте ИВЛ, при этом длительность ее была значимо меньше во вторую волну. В отличие от первой волны пандемии, частота ВКПТ и ее продолжительность были достоверно ниже во вторую волну.

Прон-позиция была применена более чем у половины пациентов и достоверно не отличалась между волнами. Заместительная почечная терапия (гемодиализ или гемофильтрация) достоверно чаще проводилась у пациентов в первую волну пандемии ($p = 0,05$), а делирий, потребовавший применения нейролептиков, регистрировали чаще во вторую волну пандемии ($p = 0,013$). Назначения вазопрессорных препаратов, миорелаксантов, ингаляций экзогенного сурфактанта между периодами не отличались. Значимое изменение подходов к терапии наиболее ярко проявилось на примере применения глюкокортикостероидов (ГКС) и антагонистов рецептора интерлейкина 6. Во вторую волну пандемии начали

применение последних и значимо расширили показания для ГКС (46 (23%) и 305 (88,9%) соответственно, $p = 0,001$).

При сравнительном анализе лабораторных показателей пациентов ОРИТ при поступлении, через 48 часов, на 5-ые и 10-ые сутки в 1-ю и 2-ю волны пандемии обращают на себя внимание многочисленные значимые различия. Во вторую волну определялись более высокие неспецифические маркеры интоксикации и гипоксии, более выраженная гипергликемия, лабораторные показатели органной дисфункции, склонность к гиперкоагуляции, гиповолемии, нейтрофил-лимфоцитарное соотношение, при этом уровень СРБ был меньше вероятнее всего из-за доступности патогенетической терапии.

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

В ретроспективное исследование №2, целью которого было определение распространенности гиповитаминоза D у пациентов в ОРИТ и его взаимосвязи с исходом COVID-19, было включено 103 пациента (53 мужчин, 50 женщины) в возрасте от 28 до 95 лет (медиана - 67 лет) и индексом массы тела 27.7 (23.1–31.3) кг/м².

У пациентов данного исследования дополнительно к стандартному лабораторному обследованию было проведено определение сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и субпопуляций лимфоцитов - натуральные киллеры (NK клетки), натуральные киллерные Т-лимфоциты (NKT клетки).

Чтобы лучше определить связь между недостаточностью витамина D и COVID-19, мы определили концентрацию 25(OH)D в сыворотке у амбулаторных пациентов с COVID-19 и пациентов без COVID-19. Исследование проводилось в том же центре посредством ретроспективного анализа 25 амбулаторных пациентов с COVID-19, у которых на протяжении заболевания была определена концентрация

25(ОН)D в сыворотке крови. Кроме того, ретроспективно отобрано 100 случайных пациентов из электронной медицинской базы центра, у которых было выполнено определение концентрации 25(ОН)D в нашем центре до пандемии COVID-19 в 2019 году, из которых с 50 пациентами удалось связаться и получить согласие на участие в исследовании.

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

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

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

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

Из лабораторных показателей в группах пациентов с витамином D 9,9 нг/мл достоверные различия были выявлены по числу лейкоцитов ($p = 0,045$), нейтрофильно-лимфоцитарному соотношению ($p = 0,017$), НКТ клеткам ($p =$

0,019), и отмечалась тенденция в повышении концентрации D-димера ($p = 0,05$) и тропонина T ($p = 0,054$).

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

Продолжительность пребывания пациентов в ОРИТ и пребывания в стационаре не различались между группами. ИВЛ проводилась чаще в группе пациентов с концентрацией витамина D $\leq 9,9$ нг/мл, чем в группе пациентов с концентрацией витамина более 10 нг/мл, при этом количество дней ИВЛ между группами не отличались.

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

Чтобы лучше определить связь между недостаточностью витамина D и течением COVID-19, мы исследовали концентрацию 25(OH)D в сыворотке у амбулаторных пациентов с COVID-19 и у пациентов без COVID-19. Кроме этого, мы проанализировали концентрацию 25(OH)D в сыворотке и заболеваемость COVID-19 у этих пациентов, которые условно разделили 2 возрастные группы (аналогично возрастной группе нашего исследования).

Среди 25 амбулаторных пациентов с COVID-19 у 8 (32%) была недостаточность витамина D, а у 12 (48%) был дефицит витамина D. Различий между концентрациями 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от возрастной группы не было ($P = 0,24$). Ни один из пациентов не был госпитализирован с COVID-19

Недостаточность и дефицит витамина D среди амбулаторных пациентов без COVID-19 (n = 31) составили 6 (19%) и 10 (32%), соответственно. Не выявлено межгрупповых различий ни по одному из исходов, включая частоту госпитализаций из-за прогрессирования COVID-19 и заболеваемость COVID-19.

Не было различий между концентрациями 25(OH)D в сыворотке крови в группах пациентов с COVID-19 (n = 19) и без COVID-19 (n = 31) (p = 0,94). Концентрации 25(OH)D в сыворотке амбулаторных пациентов с COVID-19 и без COVID-19 были значительно выше, чем у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, поступивших в ОРИТ (22,5 (13,8; 32,5) нг/мл и 12,0 (8,7; 15,0) нг/мл соответственно; p < 0,001).

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

В ретроспективное исследование №3, целью которого было определение частоты и структуры тромботических и геморрагических осложнений, а также факторов риска их развития, было включено 442 пациента (234 мужчин, 208 женщин) с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в возрасте от 33 лет до 77 лет (медиана - 68 лет).

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

Нужно отметить, что при поступлении в ОРИТ у 87 пациентов (19%) из 442 пациентов были диагностированы тромбозы в системе глубоких или поверхностных вен. Эти пациенты не были включены в структуру тромботических осложнений так как тромбозы развились в стационаре или дома.

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

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

Пациенты, у которых развились тромботические осложнения, отличались значительно более высокими концентрациями ферритина ($p = 0,026$), С-реактивного белка ($p = 0,004$) и тропонина Т ($p = 0,012$) при поступлении в ОРИТ в сравнении с пациентами без тромботических осложнений.

У пациентов со сниженным клиренсом креатинина ($n = 64$) медиана уровня анти-Ха активности составила 0,90 (0,68; 1,00), и ее значения не различались между группами пациентов с ВТЭО и без ВТЭО.

При исследовании антигена фактора фон Виллебранда у 54 пациентов выявлена тенденция к его увеличению у пациентов с тромботическими осложнениями (415 (362; 692) и 367 (272; 457), соответственно, $p = 0,07$).

Данные тромбозэластографии доступны у 37 пациентов. В группе пациентов с тромботическими осложнениями данные тромбозэластографии отражали профиль гиперкоагуляции, характеризующийся уменьшением времени реакции и превышением верхнего референсного диапазона максимальной амплитуды. Однако не выявлены статистически значимые различия ни по одному из этих параметров между обеими группами.

При изучении данных лабораторных показателей у 54 пациентов в динамике выявлено, что в 1-е сутки пребывания в ОРИТ у пациентов с ВТЭО уровни АФВ и ИЛ-6 были статистически значимо выше, чем у пациентов без ВТЭО, в то время как уровень АТ III был ниже у пациентов с ВТЭО. На 7-е сутки у пациентов с выявленными новыми случаями ВТЭО уровень АФВ был по-прежнему выше, чем у пациентов без тромбозов при статистически значимом более низком уровне протеина С. На основании выявленных статистически значимых различий по ряду факторов рассчитаны их значимость и предиктивная способность в определении риска развития ВТЭО в 1-е сутки и на 7-ые сутки. Высокую предиктивную способность в определении риска развития ВТЭО в 1-е и 7-е сутки с момента поступления в ОРИТ имеет первичный анализ активности АФВ: AUC — 0,88 (0,75; 1,00), $p = 0,001$; cut off = 455% (чувствительность 78%; специфичность 83%).

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

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

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

Кровотечения зарегистрированы на 8-е (5; 24) сутки после поступления в ОРИТ. Возраст пациентов составлял 78 (58; 83) лет, мужчин было 43,5%, индекс массы тела — 27,4 (25; 31) кг/м². Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов с геморрагическими осложнениями были артериальная

гипертензия (56,5%), ишемическая болезнь сердца (39,1%), цереброваскулярные заболевания (21,7%). В рамках патогенетической терапии COVID-19 у 78,3% пациентов использовали глюкокортикостероиды и у 43,5% — моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 или к интерлейкину-6. У пациентов на момент кровотечения присутствовала органная недостаточность — по шкале SOFA от 2 до 7 баллов (медиана - 4 балла). Следует отметить, что 14 (60,8%) пациентам проводили ИВЛ, 6 (26%) — заместительную почечную терапию, 18 (78,2%) пациентам вводили норэпинефрин более суток. Из результатов лабораторных исследований было выявлено повышение плазменной концентрации D-димера, удлинение АЧТВ и увеличение уровня креатинина, соответствующее верхней границе нормы. Выживаемость пациентов с геморрагическими осложнениями составила 36,8%.

Таким образом, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 частота тромботических осложнений составила 19,7%, несмотря на профилактику антикоагулянтами в повышенной дозе. Высокая частота венозных тромботических осложнений выявлена этапе поступления пациентов с COVID-19 в ОРИТ, поэтому назначение антикоагулянтов в увеличенной дозе нужно рассматривать уже на этапе стационарного лечения при изменении тяжести состояния больных и появлении дополнительных факторов риска развития венозных тромбоэмболических осложнений.

Тромбозы вен нижних конечностей являются ведущими в структуре венозных тромботических осложнений. Диагностика ТЭЛА у пациентов в ОРИТ может представлять трудности, поэтому истинная частота ТЭЛА может быть недооцененной. Факторами риска тромботических осложнений являются применение норэпинефрина, нейро-мышечных релаксантов, необходимость в проведении ИВЛ, а также развитие делирия. Данные пациенты нуждаются в расширенном динамическом мониторинге системы гемостаза. Активность антигена фактора Виллебранда, активность антитромбина III, концентрацию интерлейкина-6 и активность протеина С можно рассматривать в качестве предикторов развития венозных тромботических осложнений у пациентов с

COVID-19. Прогностическая ценность D-димера в развитии венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением болезни ограничена многофакторностью патогенетических механизмов COVID-19, которые снижают его диагностическую значимость в данной клинической ситуации. Повышенный уровень D-димера у категории больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 скорее является предиктором тяжести состояния, чем убедительным маркером развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

Артериальные тромбозы осложняют течение COVID-19, приводя к инвалидизации и неблагоприятному исходу. Необходимость изучения эффективности использования антиагрегантов остается актуальной задачей. Тромбоэластография для оценки риска развития тромботических и геморрагических осложнений может быть полезной. Причины кровотечений у пациентов с COVID-19 до конца не изучены, поэтому при назначении антикоагулянтов врачи должны иметь настороженность о рисках развития геморрагических осложнений.

Ретроспективное исследование №4 было посвящено изучению этиологии и частоты нозокомиальной инфекции у больных с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также определению факторов риска развития нозокомиальной инфекции у больных с COVID-19. В исследование было включено 168 пациентов (86 мужчин, 82 женщины) с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ ФГБУ ФНКЦ ФМБА России с 06 апреля по 01 июля 2020 года в возрасте от 30 лет до 96 лет (медиана - 71 год).

У пациентов данного исследования дополнительно к стандартному обследованию проводили диагностику очагов инфекции, идентификацию возбудителя с определением его чувствительности к антибиотикам.

Внутрибольничную инфекцию диагностировали у 82 (48,8%) из 168 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. Пациенты с инфекцией и без инфекции не различались по возрасту и полу, однако были выявлены различия по исходной тяжести состояния, оцененной по шкале

SOFA (2 (1; 3) балла и 2 (1; 2) баллов, соответственно; $p = 0,016$) и SpO₂ (85 (80; 88) % и 88 (80; 93) %, соответственно; $p = 0,005$).

Статистически значимых различий по сопутствующей патологии между группами не выявили. В группе пациентов с инфекцией, в отличие от группы пациентов без инфекции, чаще использовали норэпинефрин (76,8 и 31,3%, соответственно; $p < 0,001$), проводили респираторную терапию: ИВЛ (67,6 и 32,4%, соответственно; $p < 0,001$), высокопоточную кислородотерапию (50,0% и 31,0%, соответственно; $p = 0,033$).

Также в группе пациентов с инфекцией чаще проводили заместительную почечную терапию (36,8 и 9,3%, соответственно; $p = 0,001$), несмотря на то, что исходно в данной группе пациентов с ХБП было значительно меньше, чем в группе пациентов без инфекции (11,6% и 3,7%, $p = 0,053$). Данные о приеме антибактериальных препаратов до поступления в ОРИТ были доступны у 128 из 168 пациентов. В обеих группах пациентов отметили частое назначение антибактериальных препаратов (94,5 и 90%).

Из лабораторных показателей в группах пациентов с инфекцией и без инфекции статистически значимые различия выявили по числу лимфоцитов ($p = 0,003$), по нейтрофильно-лимфоцитарному соотношению ($p = 0,004$), концентрации С-реактивного белка ($p = 0,01$), АСТ ($p = 0,022$) и витамина D ($p = 0,035$). При изучении динамики содержания прокальцитонина в группах выявили статистически значимые различия его значений на 5-й ($p = 0,031$) и 10-й ($p = 0,001$) дни.

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

Первые случаи развития инфекции диагностировали через 6 [3; 9] дней после поступления пациента в ОРИТ. Всего было зарегистрировано 232 эпизода внутрибольничной инфекции, возникшей у 82 пациентов во время пребывания в

ОРИТ (у 35 пациентов было 2 различных эпизода инфекции, у 12 пациентов их было 3, у 9 - 4, еще у 9 - 5 и у одного - 6). Из исследования исключили 67 случаев положительных культур (12 посевов крови, 20 - мочи, 33 - мокроты из нижних дыхательных путей), которые считали контаминациями. Наиболее частыми инфекционными осложнениями являлись вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) — 98 (48,0%) эпизодов и инфекция кровотока (ИК) — 91 (39,0%) эпизод.

Наиболее частыми патогенами у пациентов с **инфекцией кровотока** были *Acinetobacter baumannii* (34,0%) и *Klebsiella pneumoniae* (25,0%). Грамположительные бактерии выявляли значительно реже (*Coagulase-negative staphylococci* — 15,0%, *E. faecium* — 8,0%, *E. faecalis* — 3,0%), *Candida albicans* определили в 1,0% случаев. Грамотрицательные бактерии также являлись наиболее частыми возбудителями **инфекции дыхательных путей**, включая ВАП и внутрибольничную пневмонию/трахеобронхит (*Acinetobacter baumannii* — 51,0%, *Klebsiella pneumoniae* — 27,0%, *Pseudomonas aeruginosa* — 12,0%). *Aspergillus spp.* был изолирован в одном случае ВАП. Возбудителями **мочевой инфекции** преимущественно были *E. faecium* (25,0%) и *E. faecalis* (25,0%). Все штаммы *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Stenotrophomonas maltophilia* были полирезистентными.

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

Таким образом, у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 была выявлена высокая частота внутрибольничной инфекции, которая негативно влияла на исход заболевания. Более чем в половине случаев возбудителями инфекции являлись резистентные штаммы грамотрицательных бактерий. Почти все случаи инфицирования больных микроорганизмами в ОРИТ отмечены к концу первой недели госпитализации. Факторами риска развития

нозокомиальной инфекции были проведение ИВЛ и ВПОТ, положение в prone-позиции, применение нейролептиков. Прокальцитонин является полезным биомаркером для идентификации бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19.

В ретроспективное исследование №5 по изучению клинической эффективности дексмететомидина в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19 были включены пациенты, которым помимо прочего комплекса лечения проводилась седация дексмететомидином или пропофолом/мидозаламом.

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

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

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

Инфузия препаратов для седации проводилась не менее 7 дней в ночные часы или по другим показаниям для достижения легкой или умеренной степени седации — от 0 до -3 по шкале RASS). Для скрининга делирия ежедневно использовали шкалу оценки спутанности сознания в ОРИТ (CAM-ICU). У пациентов данного исследования, соответственно, были определены показатели газового состава

артериальной крови, сывороточные уровни глюкозы, альбумина, интерлейкина-6, D-димера и лейкоцитов при поступлении, на 3-ий и 7-й дни.

При сравнении демографических данных между группой дексмететомидина и контрольной группой достоверных различий по возрасту и полу выявлено не было. Степень органной дисфункции (шкала SOFA) не отличалась. Пациенты группы дексмететомидина исходно имели умеренный лейкоцитоз при поступлении (10,7 (7,2; 13,0) тыс/мкл), тогда как в контрольной группе уровень лейкоцитов был в пределах нормы (7,2 (6,1; 9,6) тыс/мкл), ($p = 0,017$). Других достоверных отличий по лабораторным данным, включая концентрации сывороточного альбумина, глюкозы, витамина D, D-димера и ИЛ-6, выявлено не было. Частота использования в комплексе лечения ИВЛ и глюкокортикостероидов статистически значимо не различалась между группами.

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

Частота делирия не различалась между группами и составила 41 и 48%, соответственно ($p = 0,661$). Длительность нахождения в ОРИТ и стационаре, а также продолжительность ИВЛ была сопоставима между группами. Тем не менее, госпитальная летальность в группе исследования оказалась существенно ниже, чем в группе дексмететомидина (10,3% и 42,9%, соответственно; $p = 0,008$)

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

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

подтверждения положительного влияния дексмететомидина на иммунную систему и летальность необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований. Дексмететомидин может безопасно использоваться в ОРИТ у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Следующим этапом ретроспективного исследования было изучение эффективности ингаляции сурфактанта у пациентов с COVID-19 (**Исследование №6**).

Критериями включения были: подтвержденная по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) инфекция SARS-CoV-2; вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония COVID-19 и наличие признаков ОРДС; проведение ВПКТ более 12 часов. Критериями невключения считали: аллергия или индивидуальная непереносимость препарата или его компонентов; ИВЛ, начатая до назначения сурфактант-терапии или до поступления в стационар.

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

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

Группы не отличались между собой по полу, возрасту, индексу массы тела, степени поражения легких по данным КТ, уровню pO_2 и pCO_2 артериальной крови, лейкоцитов, лимфоцитов и D-димера в крови. Однако пациенты, получавшие терапию сурфактантом, имели достоверно более низкий уровень СРБ, им чаще вводилась гипериммунная антиковидная плазма (52% и 15%; $p < 0,05$) и моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 (31% и 5%; $p < 0,05$).

В группе терапии сурфактантом к 10-му дню от начала терапии наблюдалась достоверно лучшая динамика pO_2 (96,2 (90,8; 104) мм.рт.ст. и 84,3 (69,5; 96,4) мм.рт.ст., соответственно; $p < 0,05$) и pCO_2 (28,5 (26,3; 35,4) мм.рт.ст. и 45,5 (38,7; 52,2) мм.рт.ст., соответственно; $p < 0,01$) в артериальной крови, а также показателей СРБ в сравнении с пациентами на ВПКТ, но без введения сурфактанта (99,6 (31,4; 251,1) и 162,05 (104,2; 239,4); $p < 0,05$). Существенные различия между группами были выявлены в частоте ИВЛ (21% и 70%; $p < 0,01$) и летальности (10% и 50%; $p < 0,01$). Хотя длительность ИВЛ, пребывания в ОРИТ и стационаре достоверно не отличалась. Ни у одного из пациентов не было отмечено побочных эффектов или непереносимости ингаляционного сурфактанта, потребовавшего отмены или коррекции дозы препарата.

Для того чтобы исключить влияние терапии моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 и гипериммунной антиковидной плазмы на исход, мы оценили показатели частоты перевода на ИВЛ и летальности у 6 больных на ВПКТ, получивших сурфактант, которым не вводились тоцилизумаб или сарилумаб и гипериммунная плазма.

В результате дальнейшего сравнения было выявлено, что в группе пациентов, которые получали сурфактант, у 2 больных (33,3%) была начата ИВЛ и один пациент умер (16,6%). Среди 17 пациентов на ВПКТ, не получивших ни сурфактант, ни моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 и гипериммунную антиковидную плазму, эти показатели составили 14 (82,3%) и 10 (58,8%) соответственно.

Таким образом, ретроспективный анализ течения заболевания и исходов у пациентов с COVID-19 тяжелого течения, находящихся на высокопоточной кислородотерапии, показал, что назначение ингаляционного сурфактанта до перевода больных на искусственную вентиляцию легких способно сдержать прогрессирование дыхательной недостаточности, предотвратить ИВЛ и улучшить выживаемость. Для подтверждения этих результатов требуется проведение рандомизированных контролируемых исследований, на основании которых

возможно появление нового метода лечения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Также в рамках работы было проведено **одно проспективное исследование**. Целью данного проспективного исследования было изучение влияния заместительной терапии холекальциферолом на иммунный статус и показатели воспаления у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Критериями включения были: 1) возраст пациентов ≥ 18 лет, госпитализированных в ОРИТ; 2) лабораторное подтверждение COVID-19 (выявление РНК SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией (ПЦР) в мазках из носоглотки или ротоглотки) и/или характерная клиническая картина с результатами компьютерной томографии, характерной для болезни (двусторонние мультифокальные затемнения по типу матового стекла $\geq 50\%$); 3) концентрация 25(OH)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл.

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

Пациенты в группе витамина D3 получали холекальциферол перорально или через зонд в дозе 60 000 МЕ один раз в семь дней, растворенный в 15 мл подсолнечного масла, с последующей ежедневной поддерживающей дозировкой холекальциферола 5000 МЕ, растворенной в 10 мл подсолнечного масла. Поддерживающая доза вводилась на следующий день после приема нагрузочной дозы. Терапию витамином D3 проводили до выписки пациента из ОРИТ или

смерти. В группе плацебо пациенты получали 15 мл подсолнечного масла один раз в неделю и 10 мл подсолнечного масла ежедневно.

Критерии оценки. Первичные результаты: количество лимфоцитов, количество НК- и НКТ-клеток в периферической крови, НЛС, сывороточные уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкина-6 (IL6) и 25(ОН)D на 7-й день лечения. Вторичные результаты: летальность в ОРИТ, продолжительность пребывания в ОРИТ и стационаре, потребность в ИВЛ, использование вазопрессоров, частота развития внутрибольничной инфекции.

В работу было включено 106 пациентов (53 мужчины, 53 женщины) в возрасте от 28 лет до 95 лет (медиана - 66 лет).

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (протокол № 4 от 28.04.2020) и зарегистрирован на сайте <http://www.clinicaltrials.gov> под номером NCT05092698 (дата первой регистрации 25.10.2021).

Статистически значимых различий между двумя группами по демографическим данным и клиническим характеристикам не было. Лабораторные показатели не отличались между двумя группами, за исключением концентрации прокальцитонина ($p = 0,04$) и СРБ ($p = 0,04$).

Исходная средняя концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови составила 13,1 (стандартное отклонение, 9,3) нг/мл; медиана 10,8 (6,8; 15,8) нг/мл. 48 (51%) из 106 пациентов имели тяжелый дефицит витамина D (менее 10 нг/мл). Не было выявлено различий между группами в концентрациях 25 (ОН) D при поступлении в ОРИТ ($p = 0,57$). Суммарная доза витамина D3 для коррекции составила 185 000 МЕ (95 000 МЕ - 275,00 МЕ).

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

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

Вторичные исходы. Летальность в ОРИТ составила 37% в группе витамина D3 (19 из 52 пациентов) и 50% в группе плацебо (27 из 54 пациентов); $p = 0,23$), ОШ 0,576; 95% ДИ 0,265, 1,252; $p = 0,18$. Продолжительности пребывания в ОРИТ и в стационаре в группе витамина D3 статистически значимо отличались от группы плацебо: 15,5 (8; 22) дней в группе витамина D3 и 8 (2; 15,3) дней в группе плацебо ($p = 0,001$) и продолжительность пребывания в стационаре: 20,5 (14,8; 33) дней для группы витамина D3 и 14,5 (10; 23) дня для группы плацебо ($p = 0,007$).

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

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

По данным регрессионной модели Кокса независимыми факторами риска, ассоциированными с летальностью, были пожилой возраст (ОР 3,1; 95% ДИ 1,47, 6,46; $p = 0,003$), онкологическое заболевание в анамнезе (ОР 9,349; 95% ДИ 2,438, 35,859; $p = 0,001$), и применение вазопрессоров (ОР 6,37; 95% ДИ 1,4, 29; $p = 0,02$).

Отрицательная культура крови (ОР 0,48; 95% ДИ 0,22, 0,94; P = 0,03) ассоциировалось с улучшением выживаемости.

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

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

АЛГОРИТМ

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

1. У пациентов с тяжелыми формами COVID-19 при поступлении в ОРИТ проводится расширенный лабораторно-инструментальный скрининг (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови включающий провоспалительные маркеры, витамин D, расширенная коагулограмма с определением антитромбина III, протеина С и S, антигена фактора Виллебранда, тромбоэластограмма, ЭКГ, ЭХО-КГ, дуплексное исследование вен нижних конечностей, рентгенограмма легких (при невозможности выполнить КТ легких).
2. На основании полученных данных с использованием модели прогнозирования неблагоприятных исходов (необходимость ИВЛ и летальность) проводится определение риска наступления исходов; данная стратегия позволяет выделить группу пациентов крайне высокого риска и начать дифференцированную терапию у этих пациентов;
3. Коррекция выявленных модифицируемых факторов риска неблагоприятных исходов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 проводится одновременно с патогенетической и симптоматической терапией и включает в себя:
 - а) при снижении SpO₂ менее 89% начать шаговой алгоритм коррекции дыхательной недостаточности (ВПОТ - прон-позиция - НИВЛ - ИВЛ - ЭКМО); у пациентов на самостоятельном дыхании начать терапию ингаляционным сурфактантом в дозе 75 мг 2 раза в сутки через небулайзер;
 - б) коррекция гипергликемии (более 12 ммоль/л) осуществляется путем постоянной инфузии короткого инсулина с регулярным определением глюкозы до достижения целевого уровня 6 - 9 ммоль/л;
 - в) при лимфопении выполняется субанализ субпопуляции лимфоцитов (NK- клетки и НКТ - клетки), и в случае низких их значений в рамках иммуномодуляции вводится холекальциферол по схеме 60 000 МЕ один раз в семь дней с

последующей ежедневной поддерживающей дозировкой холекальциферола 5000 МЕ;

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

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

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

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

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

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

4. В связи с высокой частотой тромботических осложнений УЗИ вен нижних конечностей необходимо проводить не реже одного раза в неделю. Всем пациентам в ОРИТ показана фармакологическая профилактика тромботических осложнений

антикоагулянтами (НМГ или нефракционированный гепарин) под контролем мониторинга их эффективности. При наличии абсолютных противопоказаний к антикоагулянтам используется перемежающаяся пневмокомпрессия нижних конечностей.

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

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

ВЫВОДЫ

1. Характерными клинико-лабораторными особенностями группы пациентов с тяжелым течением и крайне тяжелым течением COVID-19 при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии являются: пожилой и старческий возраст (медиана 72 года), повышенная масса тела (индекс массы тела 30 кг/м^2), наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, наличие системной воспалительной реакции, повышение D-димера более $0,86 \text{ мкг/л}$ и тропонина Т более 31 пг/мл , выраженная гипоксемия, признаки гиповолемии, наличие тромботических осложнений.
2. В разработанной модели прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 факторами риска явились: нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение более 6,9, уровень глюкозы более 12 ммоль/л , тропонина Т более 16 пг/мл , СРБ более 86 мг/л , прокальцитонина $0,1 \text{ нг/мл}$ и более, D-димера более $2,3 \text{ мкг/мл}$, сниженные SpO_2 менее 89%, лимфоциты менее $0,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты менее $148 \times 10^9/\text{л}$, холекальциферол менее $10,5 \text{ нг/мл}$, наличие признаков органной дисфункции.
3. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в 94% определяется различной степени гиповитаминоз D. Снижение холекальциферола менее 10 нг/мл ассоциируется с повышенной летальностью (ОШ 5,63; 95% ДИ: 1,35 - 23,45) и более частой необходимостью в ИВЛ (ОШ 4,14; 95% ДИ 1,48 – 11,63), и преимущественно определялся у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом. Применение витамина D у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 значительно увеличивает количество НК-клеток и НКТ-клеток ($p = 0,001$) и приводит к снижению уровня СРБ ($p = 0,002$).
4. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 частота тромботических осложнений в ОРИТ составляет 19,7%, геморрагических – 5,2%. Тромбозы вен нижних конечностей являются ведущими в структуре венозных тромботических осложнений. Факторами риска развития тромботических осложнений являются применение норэпинефрина (ОШ 2,14; 95% ДИ 1,26 - 3,62, p

= 0,004), нейромышечных релаксантов (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,24 - 3,27, $p = 0,004$), ИВЛ (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,16 - 3,51, $p = 0,013$), а также развитие делирия (ОШ 1,97; 95% ДИ 1,28 - 3,18, $p = 0,005$).

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 при выявлении модифицируемых факторов риска неблагоприятного исхода необходимо начать коррекцию в кратчайшие сроки согласно разработанному алгоритму.
2. Выявленная высокая частота тромботических осложнений у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 еще до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии и во время их пребывания в отделении диктует необходимость обязательного дуплексного сканирования вен нижних конечностей всем больным при поступлении и в динамике.
3. Назначение низкомолекулярных гепаринов в повышенных дозировках у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 должно проводиться под контролем анти-X активности.
4. Учитывая схожесть симптомов бактериального и вирусного сепсиса, назначение эмпирической антибактериальной терапии должно основываться на данных концентрации прокальцитонина, и при повышении его концентрации более 0,4 нг/мл необходимо назначение антибактериальных препаратов.
5. Учитывая выявленную высокую распространенность бактериальных осложнений при тяжелом течении COVID-19, в том числе вызванную полирезистентными бактериями, необходимо проведение регулярного микробиологического мониторинга с установлением антибиотикочувствительности выделенных возбудителей.
6. Ингаляция экзогенного сурфактанта целесообразна у пациентов на самостоятельном дыхании с тяжелым течением COVID-19 в рамках их базовой патогенетической терапии.
7. Дексметомидин является препаратом выбора при проведении седации у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии с учетом его мультимодального эффекта.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ACE2 - ангиотензин конвертирующий фермент 2

ACL TOP 300 CTS - автоматический анализатор коагуляции

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

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

MAC - терминальные комплексы комплемента C5b-9

MALDI-TOF-MS - метод времяпролетной массспектрометрии

НК клетки – естественные киллеры

НКТ клетки – естественные киллеры Т-клеток

PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена-1

PolyP - короткоцепочечный полифосфат

RASS - шкала возбуждения-седации Ричмонда

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

TF - тканевой фактор

TIE - ангиопоетин (Ang)-2-тирозинкиназные рецепторы

TNF - фактор некроза опухоли

tPA - тканевой активатор плазминогена

VWF - фактор фон Виллебранда

АГ - артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АТ III - антитромбин III

АФВ - антиген фактора фон Виллебранда

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВАП - вентилятор-ассоциированная пневмония
ИК – инфекции кровотока
ВТЭО – венозно - тромбоэмболические осложнения
ДВС-синдром - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ДЗЛА - давление заклинивания в легочной артерии
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИВЛ –искусственная вентиляция легких
ИЛ – 6 - интерлейкин-6
ИЛ-1 β - интерлейкин-1 бета
КК – клиренс креатинина
КТ – компьютерная томография
ЛС – легочный сурфактант
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
НМГ - низкомолекулярные гепарины
НПивл - нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ
НТИВЛ - вентилятор-ассоциированный трахео-бронхит
НФГ - нефракционированный гепарин
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОПЛ – острое повреждение легких
ОПП - острое повреждение почек
ОРДС – острый респираторный дистресс синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПВ - протромбинового времени
ПЦР - полимеразная цепная реакция
СИЗ – средства индивидуальной защиты
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ - С-реактивный белок
ЛДГ – лактатдегидрогеназа

СПОН - синдром полиорганной дисфункции

Сурфактант БЛ – оригинальный природный сурфактант

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России» - Федеральное Государственное Бюджетное

Учреждение «Федеральный научно-клинический центр Федерального Медико-Биологического агентства России»

ФНО-альфа - фактор некроза опухоли-альфа

ХБП - хроническая болезнь почек

ЦНС – центральная нервная система

Шкала SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

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

ЭКМО - экстракорпоральная мембранная оксигенация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бахчоян, М. Р. Индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью некоронарогенной этиологии / М. Р. Бахчоян, Е. Д. Космачева, А. А. Славинский // Клиническая практика. - 2017. - № 3. - С. 48 - 53.
2. Венозные тромбозмболические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 / М. В. Бычинин, И. А. Мандель, Т. В. Клыпа [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2021. - №4. - С. 41 - 47.
3. Влияние концентрации витамина D (25-ОН D3) на течение и исходы заболевания у пациентов с COVID-19, нуждавшихся в реанимационной помощи / С. С. Петриков, Г.Е. Савков, М.А. Годков [и др.]. // Анестезиология и реаниматология. - 2022. - № 5. - С. 30 - 35.
4. Влияние сроков начала реабилитации в отделении реанимации на результаты лечения пациентов с пневмонией / С. А. Андрейченко, М. В. Бычинин, Т. В. Клыпа, А. А. Еременко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - № 2021. - №98 (6-2). - С. 11 - 16.
5. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома / А. И. Ярошецкий, А. И. Грицан, С. Н. Авдеев [и др.]. // Анестезиология и реаниматология. - 2020. - № 2. - С. 5 - 39.
6. Еременко, А. А. Инфузионно-трансфузионная терапия при критических состояниях / А. А. Еременко // Трансфузиология: национальное руководство. - 2018. - С. 536.
7. Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа. / А. В. Аверьянов, Т. В. Клыпа, О. И. Балионис [и др.]. // Медицинский совет. - 2020. - №17. - С. 75 - 80.
8. Каронова, Т. Л. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у больных COVID-19 / Т. Л. Каронова, А. Т. Андреева, М. А. Вашукова // Журнал инфектологии. - 2020. - Т. 12, № 3. - С. 21 - 27.

9. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения / Т. В. Клыпа, М. В. Бычинин, И. А. Мандель [и др.]. // Клиническая практика. - 2020. - № 11 (2). - С. 6 - 20.
10. Клыпа, Т. В. Гипергликемия критических состояний / Т. В. Клыпа, М. С. Орехова, Л. И. Забросаева // Сахарный диабет. - 2015 - Т.18. - №1. - С. 33 - 41.
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 5 (08.04.2020). - М.: Минздрав РФ, 2020. - С.3 - 110.
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 (28.04.2020). - М.: Минздрав РФ, 2020. - С.2 - 142.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 8 (03.06.2020). - М.: Минздрав РФ, 2020. - С.3 - 224
14. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 9 (26.10.2020). - М.: Минздрав РФ, 2020. - С.3 - 235.
15. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 10 (08.02.2021). - М.: Минздрав РФ, 2021. - С.2 - 260.
16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17 (14.12.2022). – М.: Минздрав РФ, 2022. - С.9 - 259.

17. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: клиническая и прогностическая значимость оценки фибриногена плазмы / А. Ю. Буланов, И. Б. Симарова, Е. Л. Буланова [и др.]. // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. - 2020. - № 4. - С. 42 - 47.
18. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 / М. В. Бычинин, И. О. Антонов, Т. В. Клыпа [и др.]. // Общая реаниматология. - 2022. - №18 (1). - С. 4 -10.
19. Особенности изменений показателей системы гемостаза при экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / С. В. Журавель, И. В. Иванов, А. М. Талызин [и др.]. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2022. - № 19 (4). - С. 15 - 21.
20. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований / Ф. Г. Забозлаев, Э. В.Кравченко, А. Р. Галлямова, Н. Н. Летуновский // Клиническая практика. - 2020. - № 11 (2). - С. 21-37.
21. Предварительные итоги исследования безопасности и эффективности гипериммунной плазмы реконвалесцентов в терапии COVID-19 / В. П. Баклаушев, А. В. Аверьянов, А. Г. Сотникова [и др.] // Клиническая практика. - 2020. - № 11 (2). - С. 38 - 50.
22. Применение Антитромбина-III при новой коронавирусной инфекции (Covid-19) в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации (клиническое наблюдение) / С.В. Журавель, В. В. Владимиров, П.В. Гаврилов [и др.]. // Журнал имени Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». - 2021. -№ 10 (4). - С. 642 - 648.
23. Распространенность гиповитаминоза D у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии / М. В. Бычинин, И. А. Мандель, Т. В. Клыпа [и др.]. // Клиническая практика. - 2021. - № 12(1). - С. 25 - 32.
24. Рациональная стратегия поддержания противовирусного иммунитета к новым вариантам SARS-CoV-2 / В.П. Баклаушев, Г.М. Юсубалиева, М.В. Бычинин [и др.]. // Клиническая практика. - 2022. - № 13 (3). - С. 43 - 55.

25. Регионарная церебральная оксигенация у пациентов с тяжелым течением COVID-19 / М. В. Бычинин, С. А. Андрейченко, Т. В. Клыпа, И. А. Мандель // Общая реаниматология. - 2022. - №18(5). - С. 6 - 9.
26. Регуляция апоптоза лимфоцитов у реанимационных больных с COVID-19 / А.М. Квасников, Н. В. Боровкова, С. С. Петриков [и др.]. // Анестезиология и реаниматология. - 2023. - № 1. - С. 49 - 55.
27. Российские национальные рекомендации. Под ред. акад. РАН: офиц. текст. - Нозокомиальная пневмония у взрослых / Б. Р. Гельфанд, Д. Н. Проценко, Б. З. Белоцерковский // Медицинское информационное агентство. - 2016. - 2-е изд. – С.56 - 104.
28. Синдром приобретенной в ОРИТ слабости у больных с дыхательной недостаточностью / С. А. Андрейченко, М. В. Бычинин, Д. И. Коршунов, Т. В. Клыпа // Клиническая практика. - 2021. - №12 (2). - С. 5-13.
29. Спонтанные гематомы мягких тканей у пациентов с тяжелой инфекцией COVID 19 / Е. С. Владимирова, Ф. А. Черноусов, Е. В. Клычникова [и др.]. // Скорая медицинская помощь. - 2023. - № 24 (2). - С. 54 - 66.
30. Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациентов реанимационного профиля первой и второй волн пандемии COVID-19 / М. В. Бычинин, Т. В. Клыпа, И. А. Мандель [и др.]. // Анестезиология и реаниматология. - 2022. - №4. - С. 57 - 65.
31. Степень тяжести заболевания COVID-19 сопровождается изменением экспрессии поверхностного маркера CD38 в Т-лимфоцитах и НК-клетках / Ю. Д. Вавилова, А. А. Бойко, М. А. Стрельцова [и др.]. // Медицинский академический журнал. - 2022. - Т. 1. - № 2. - С. 54 - 66.
32. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/Н1N1 / А. М. Алексеев, А. А. Яковлев, М. В. Швечкова [и др.]. // Забайкальский медицинский вестник. - 2011. - № 1. - С. 23 - 27.
33. Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 / М. В. Бычинин, Т. В. Клыпа, И. А. Мандель [и др.]. // Анестезиология и реаниматология. - 2022. - №2. С. 24 - 32.

34. Трудности лечения осложнений и реабилитации после COVID-19 / С.А. Андрейченко, М.А. Слепухина, М.В. Бычинин [и др.]. // Клинический случай. Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2022. - № 19 (4). - С. 89 - 96.
35. 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. - № 98 (9). - 6-12.
36. Эффективность дексмететомидина у пациентов с тяжелым течением COVID-19 / С. А. Андрейченко, М. В. Бычинин, И. А. Мандель, Т. В. Клыпа // Клиническая практика. - 2021. - №12 (4). - С. 5 - 11.
37. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.]. // European heart journal. - 2018. - № 39 (2). - P. 119 - 177.
38. 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2 / A. D'Avolio, V. Avataneo, A. Manca [et al.]. // Nutrients. - 2020. - № 12 (5). - P. 1359.
39. A plan for avoiding systematic intubation in severely hypoxemic patients with COVID-19-associated respiratory failure / E. Villarreal-Fernandez, R. Patel, R. Golamari [et al.]. // Critical Care. - 2020. - № 24 (1). - P. 337.
40. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 / J. S. Hirsch, J. H. Ng, D. W. Ross [et al.]. // Kidney international. - 2020. - № 98 (1). - P. 209 - 218.
41. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review / C. Bavishi, R. O. Bonow, V. Trivedi [et al.]. // Special Article - Progress in cardiovascular diseases. - 2020. - 63 (5). - P. 682 - 689.
42. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19 / S. Gupta, S. G. Coca, L. Chan [et al.]. // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. - 2021. - № 32 (1). - P. 161 - 176.

43. Almerighi, C. 1α , 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced proinflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes / C. Almerighi // *Cytokine*. - 2009. - 45 (3). - P. 190 - 197.
44. Amrein, K. Understanding vitamin D deficiency in intensive care patients / K. Amrein, K. B. Christopher, J. D. McNally // *Intensive Care Medicine*. - 2015. - 41(11). - P. 1961 -1964.
45. Analysis of the Risk Factors for Nosocomial Bacterial Infection in Patients with COVID-19 in a Tertiary Hospital / K. Cheng, M. He, Q. Shu [et al.]. // *Risk management and healthcare policy*. - 2020. - № 13. - P. 2593 - 2599.
46. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen X [et al.]. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2020. - № 18 (5). - P. 1094 - 1099.
47. Anticoagulation practice patterns in COVID-19: a global survey / R. P. Rosovsky, K. M. Sanfilippo, T. F. Wang [et al.]. // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. - 2020. - № 4 (6). - P. 969 - 983.
48. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications / J. H. Levy, R. M. Sniecinski, I. J. Welsby, M. Levi // *Thrombosis and Haemostasis*. - 2016. - № 115 (4). - P. 712 - 728.
49. Aranow, C. Vitamin D and the immune system / C. Aranow // *Journal of Investigative Medicine*. - 2011. - 59 (6). - P. 881 - 886.
50. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition/ ARDS Definition Task Force. V. M. Ranieri, G. D. Rubenfeld [et al.]. // *The Journal of the American Medical Association*. - 2012. - 307 (23). - P. 2526 - 2533.
51. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? / L. Fang, G. Karakiulakis, M. Roth. [et al.]. - Text: electronic // *The Lancet*. - 2020. - № 8 (4). - P. 21. - URL: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8) (date accessed 18.05.23).
52. Arterial thromboembolic complications in COVID-19 in low-risk patients despite prophylaxis / D. O. Griffin, A. Jensen, M. Khan [et al.]. // *British Journal of Haematology*. - 2020. - № 190 (1). - P. 11 - 13.

53. Asakura, H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation / H. Asakura, H. Ogawa. // *International journal of hematology*. - 2021. - 113 (1). - P. 45 -57.
54. Association between peripheral lymphocyte count and the mortality risk of COVID-19 inpatients / S. Wang, Y. Sheng, J. Tu [et al.]. // *BMC Pulmonary Medicine*. - 2021. - № 21. - P. 55.
55. Association between prehospital vitamin D status and incident acute respiratory failure in critically ill patients: a retrospective cohort study / D. R. Thickett, T. Moromizato, A. A. Litonjua [et al.]. // *BMJ Open Respiratory Research*. - 2015. - № 2 (1). - P. 74.
56. Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective propensity score-weighted analysis / F. Ionescu, I. Jaiyesimi, I. Petrescu [et al.]. // *European Journal of Haematology*. - 2021. - № 106 (2). - P. 165 - 174.
57. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.]. // *JAMA Cardiology*. – 2020. - P. 611 - 627.
58. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing / T. M. Rawson, L. S. P. Moore, N. Zhu [et al.]. // *Clinical Infectious Diseases*. - 2020. - № 71 (9). - P. 2459 - 2468.
59. Bacterial Pneumonia in COVID-19 Critically Ill Patients: A Case Series / E. Dugnon, F. Caméléna, B. Deniau [et al.]. // *Clinical Infectious Diseases*. - 2021. - № 10.
60. Batur, L.K. The role of DBP gene polymorphisms in the prevalence of new coronavirus disease 2019 infection and mortality rate / L. K. Batur, N. J. Hekim // *Journal of Medical Virology*. - 2021. - 93 (3) - P. 1409 - 1413.
61. Bautista-Vargas, M. Potential role for tissue factor in the pathogenesis of hypercoagulability associated with in COVID-19 / M. Bautista-Vargas, F. Bonilla-Abadía, C. A. Cañas // *The Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. - 2020. - P. 1-5.
62. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19 / D. R. Giacobbe, D. Battaglini, L. Ball [et al.]. // *European journal of clinical investigation*. - 2020. - № 50 (10). - P. 319.

63. Bychinin, M. V. Reply to M Speeckaert and J Delanghe. / M. V. Bychinin, T. V. Klypa, I. A. Mandel // *The Journal of Nutrition*. - 2021. - №151 (8). - P. 2500 - 2501.
64. Low circulating vitamin D in intensive care unit-admitted COVID - 19 patients as a predictor of negative outcomes / M.V. Bychinin, T.V. Klypa, I.A. Mandel [et al.]. // *Journal of Nutrition*. - 2021. - 151 - P. 2199 - 2205.
65. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis / A. Hessami, A. Shamshirian, F. Heydari [et al.]. // *The American journal of emergency medicine*. - 2020. - № 46. - P. 382 - 391.
66. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy / G.Onder, G. Rezza, S. Brusaferro [et al.]. - Text: electronic // *JAMA*. - 2020. - P. 671 – 677. URL:<https://typeset.io/papers/case-fatality-rate-and-characteristics-of-patients-dying-in-bud9kpry4g> (date accessed: 24.05.23).
67. Chanappanavar, R. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology / R. Chanappanavar, S. Perlman // *Seminars in Immunopathology*. - 2017. - 39 (5). - P. 529 - 539.
68. Chauhan, A. J. COVID-19: a collision of complement, coagulation and inflammatory pathways / A. J. Chauhan, L. J. Wiffen, T. P. Brown // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2020. - № 18. - P. 2110 - 2117.
69. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. / T. Chen, D. Wu, H. Chen [et al.]. // *The BMJ*. - 2020. - № 368. - P. 1091.
70. Ciceri, F. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thrombo inflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis / F. Ciceri, L. Beretta, A.M. Scandroglio // *Critical Care and Resuscitation*. - 2020. - № 31 (5). - P. 685 - 690.
71. Clinical characteristics and risk factors associated with nosocomial COVID-19 infection in patients with hematological disorders in Japan / S. Ohara, T. Fujii, S. Ide [et al.]. // *International Journal of Hematology*. - 2021. - № 114. - P. 719 - 724.
72. Clinical characteristics and short-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019: a retrospective single-center experience of a designated hospital in Poland

- / B. Nowak, P. Szymański, I. Pańkowski [et al.]. // Polish archives of internal medicine. - 2020. - № 130 (5). - P. 407 - 411.
73. 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.]. // The Lancet Respiratory Medicine. - 2020. - № 8 (5). - P. 475-481.
74. 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. - № 395 (10229). - P. 1054 - 1062.
75. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients / K. Liu, Y. Chen, R. Lin, K. Han [et al.]. // The Journal of infection. - 2020. - № 80 (6). - P. 14 - 18.
76. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America / L. A. Mermel, M. Allon, E. Bouza [et al.]. // Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. - 2009. - № 49 (1). - P. 1 - 45.
77. Clinical Predictors of COVID - 19 Mortality among Patients in Intensive Care Units: A Retrospective Study / A. Al Mutair, A. R. Z. Zaidi, S. Salih [et al.]. // International Journal of General Medicine. - 2021. - 14. - 3719. - P. 372.
78. 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 Medicine. - 2020. - №46 (5). - P. 846 - 848.
79. Comparison between first and second wave among critically ill COVID-19 patients admitted to a French ICU: no prognostic improvement during the second wave. / D. Contou, M. Fraissé, O. Pajot [et al.]. // Critical care. - 2021. - № 25 (1). - P. 3.
80. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis / F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.]. // Thrombosis Research. - 2020. - № 191. - P. 148 - 150.

81. Cook, D. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors / D. Cook, M. Crowther, M. Meade // *Critical Care Medicine*. -2005. - № 33 (7). - P. 1565 - 1571.
82. Coordinated Loss and Acquisition of NK Cell Surface Markers Accompanied by Generalized Cytokine Dysregulation in COVID-19 / M. O. Ustiuzhanina, J. D. Vavilova, A. A. Boyko [et al.]. // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2023. - № 24 (3). - P. 1996.
83. CoroNerve Study Group (2020). Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study / A. Varatharaj, N. Thomas, M. A. Ellul [et al.]. // *The lancet Psychiatry*. - 2020. - № 7 (10). - P. 875-882.
84. Corrales-Medina, V. F. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality / V. F. Corrales-Medina, D. M. Musher, G. A. Wells // *Circulation*. - 2012. - № 125.- P. 773 - 781.
85. COVID - 19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS - CoV - 2 infection / H. Al-Samkari, R. S. Karp Leaf, W. H. Dzik [et al.]. // *Blood*. - 2020. - 136 (4). - P. 489 - 500.
86. COVID-19 and cardiovascular disease / K. J. Clerkin, J. A. Fried, J. Raikhelkar [et al.]. // *Circulation*. - 2020. - № 141 (20). - P. 1648 - 1655.
87. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives / M. Nishiga, D. W. Wang, Y. Han [et al.]. // *Nature reviews. Cardiology*. - 2020. - № 17 (9). - P. 543 - 558.
88. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome / L. Gattinoni, S. Coppola, M. Cressoni [et al.]. // *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2020. - № 201 (10). - P. 1299 - 1300.
89. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19 / COVID-19 Host Genetics Initiative // *Nature*. - 2021. - № 600. - P. 472 - 477.
90. COVID-19 Intensive Care International Study Group (2021). Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre

- cohort study / B. T. Pun, R. Badenes, Heras La Calle [et al.]. // *The Lancet Respiratory Medicine*. - 2021. - № 9 (3). - P. 239 - 250.
91. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? / L. Gattinoni, D. Chiumello, L. Caironi [et al.]. // *Intensive care medicine*, № 46 (6). - P. 1099 - 1102.
92. COVID-19 pulmonary pathology: a multi - institutional autopsy cohort from Italy and New York City / A. C. Borczuk, S. P. Salvatore, S. V. Seshan [et al.]. // *Modern Pathology*. - 2020. - P. 2156 - 2168.
93. COVID-19 with different severity: A multicenter study of clinical features / Y. Feng, Y. Ling, T. Bai [et al.]. // *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2020. - № 201. - P. 1380 - 1388.
94. COVID-19-related intracerebral hemorrhage / V. Pavlov, O. Beylerli, I. Gareev [et al.]. // *Frontiers in Aging Neuroscience*. - 2020. - № 12. - P. 172.
95. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure / L. Spiezia, A. Boscolo, F. Poletto [et al.]. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2020. - № 10. - P. 1718.
96. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19 / H. H. Yu, C. Qin, M. Chen [et al.]. // *Thrombosis Research*. - 2020. - № 195. - P. 219-225.
97. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19 / L. Zhang, X. Yan, Q. Fan [et al.]. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2020. - № 18 (6). - P. 1324 - 1329.
98. Debela, G. A. Risk Factors for Inappropriate Antimicrobial Therapy Among Patients with Hospital-Acquired Infection at Jimma Medical Center: A Prospective Observational Study / G. A. Debela, B. T. Tesfaye, M. A. Yizengaw // *Infection and drug resistance*. - 2022. - № 15. - P. 837 - 850.
99. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis / E. H. Ibrahim, M. Iregui, D. Prentice [et al.]. // *Critical Care Medicine*. - 2002. - № 30 (4). - P. 771 - 774.
100. Delirium in the intensive care unit / S. Arumugam, A. El-Menyar, A. Al-Hassani [et al.]. // *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*. - 2017. - 10 (1). - P. 37 - 46.

101. Dexmedetomidine administration before, but not after, ischemia attenuates intestinal injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats / X. Y. Zhang, Z. M. Liu, S. H. Wen [et al.]. // *Anesthesiology*. - 2012. - № 116. - P. 1035 -1046.
102. Dexmedetomidine Can Reduce the Level of Oxidative Stress and Serum miR-10a in Patients with Lung Cancer after Surgery / Y. Zhou, X. Dong, L. Zhang [et al.]. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. - 2023. - № 71 (3). - P. 197 - 205.
103. Dexmedetomidine improves acute lung injury by activating autophagy in a rat hemorrhagic shock and resuscitation model / Y. Lu, H. Shimizu, R. Nakamura [et al.]. // *Scientific Reports*. - 2023. - № 13. - P. 4374.
104. Dexmedetomidine improves cardiovascular and ventilatory outcomes in critically ill patients: basic and clinical approaches / R. L. Castillo, M. Ibacache, I. Cortínez [et al.]. - Text: electronic // *Frontiers Pharmacology*. - 2020. - 10. - P. 1641. URL: [https://doi:10.3389/fphar.2019.01641](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01641) (date accessed: 01.05.23).
105. Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis / J. Flükiger, A. Hollinger, B. Speich [et al.]. // *The Annals of Intensive Care*. - 2018. - № 8 (1). - P. 92.
106. Dexmedetomidine or propofol for sedation in mechanically ventilated adults with sepsis / C. G. Hughes, P. T. Mailloux, J. W. Devlin [et al.]. // *The New England Journal of Medicine*. - 2021. - № 384 (15). - P. 1424 - 1436.
107. Dexmedetomidine protects against acute kidney injury in patients with septic shock / J. Liu, K. Shi, J. Hong [et al.]. // *The aim of the Annals of Palliative Medicine*. - 2020. - № 9 (2). - P. 224 - 230.
108. Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice / J. Gu, P. Sun, H. Zhao [et al.]. - Text: electronic // *Critical Care*. - 2011. - № 15, P153. - URL: <https://doi.org/10.1186/cc10283> (date accessed: 28.05.23).
109. Diabetes Mellitus and COVID-19 at Abass Ndao Hospital Epidemic Treatment Center (ETC) / Graccery G., Zanrillo, A. Zanella [et al.]. // *The Journal of the American Medical Association*. - 2020. - № 323 (16). - P. 1574 - 1581.

110. Docherty, A. B. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO / A. B. Docherty, M. E. Harrison, A. C. Green // *Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study*. - 2020.
111. Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill COVID-19 patients / S. Jonmarker, J. Hollenberg, M. Dahlberg [et al.]. // *Critical Care*. - 2020. - № 24 (1). - P. 653 - 662.
112. Du, F. COVID-19: the role of excessive cytokine release and potential ACE2 down-regulation in promoting hypercoagulable state associated with severe illness / F. Du, B. Liu, S. Zhang // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. - 2021. - № 51 (2). - P. 313-329.
113. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial / M. C. Reade, G. M. Eastwood, R. Bellomo [et al.]. // *JAMA*. - 2016. - № 315(14). - P. 1460 - 1468.
114. Effect of dexmedetomidine on inflammation in patients with sepsis requiring mechanical ventilation: a sub-analysis of a multicenter randomized clinical trial / Y. Ohta, K. Miyamoto, K. Kawazoe [et al.]. // *Critical care*. - 2021. - № 24 (1). - P. 493 - 499.
115. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial / P. P. Pandharipande, B. T. Pun, D. L. Herr [et al.]. // *JAMA*. - 2007. - № 298 (22). - P. 2644 - 2653.
116. Effect of vitamin D3 supplementation on cellular immunity and inflammatory markers in COVID-19 patients admitted to the ICU / M. V. Bychinin, T. V. Klypa, I. A. Mandel [et al.]. // *Scientific Reports*. - 2022. - № 12 (1). - P. 604.
117. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine, and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit / M. R. Venn, A. Bryant, G. M. Hall, R. M. Grounds // *British Journal of Anaesthesia*. - 2001. - №86. - P. 650-656.
118. Efficacy of non-invasive and invasive respiratory management strategies in adult patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and network

- meta-analysis / M. Sakuraya, H. Okano, T. Masuyama [et al.]. // *Critical Care*. - 2021. - № 25 (1). - P. 414.
119. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-center, cross-sectional study / G. Goshua, A. B. Pine, M. L. Meizlish [et al.]. // *The Lancet. Haematology*. - 2020. - № 7 (8). - P. 575 - 582.
120. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study / M. Entrenas Castillo, LM. Entrenas Costa, J.M. Vaquero Barrios [et al.]. // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. - 2020. - № 203. - P. 105 - 751.
121. Epidemic influenza and vitamin D / J. J. Cannell, R. Vieth, J. C. Umhau. [et al.]. // *Epidemiology and Infections*. - 2006. - 134 (6). - P. 1129 - 1140.
122. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.]. // *Lancet*. - 2020. - № 395 (10223). - P. 507 - 513.
123. Epidemiology and risk factors for nosocomial infection in the respiratory intensive care unit of a teaching hospital in China: A prospective surveillance during 2013 and 2015 / L. Wang, K. H. Zhou, W. Chen [et al.]. // *BMC Infectious Diseases*. - 2019. - № 19 (1). - P. 145.
124. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study / M. Bartoletti, R. Pascale, M. Cricca [et al.]. // *The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. - 2020. - 28. - P. 1065 - 1100.
125. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths / W. B. Grant, H. Lahore, S. L. McDonnell [et al.]. // *Nutrients*. - 2020. - № 12 (4). - P. 988 - 992.
126. Evidence-based risk factors for postoperative deep vein thrombosis / M. J. Edmonds, T. J. Crichton, W. B. Runciman [et al.]. - Text: electronic // *ANZ Journal of Surgery*. - 2004. - № 74 (12). - P. 1082 - 1097. - URL:<https://doi.org/10.1111/j.1445-1433.2004.03258.x> (date accessed: 11.05.23).

127. Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials / H. Meng, Y. Sun, J. Lu. [et al.]. // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. - 2012. - № 26 (5). - P. 849 - 856.
128. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. / A. Gupta, M. V. Madhavan, K. Sehgal [et al.]. // *Nature medicine*. - 2020. - № 26 (7). - P. 1017 - 1032.
129. Factors Associated with Mortality among Elderly People in the COVID - 19 Pandemic (SARS - CoV - 2): A Systematic Review and Meta-Analysis / V. P. Alves, F. G. Casemiro, B. G. Araujo [et al.]. // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. - 2021. - 18 (15). - P. 8008.
130. Felsenstein, S. COVID-19 in children and young people / S. Felsenstein, C. M. Hedrich // *The Lancet. Rheumatology*. - 2020. - № 2 (9). - P. 514 - 516.
131. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19 / C. S. Whyte, G. B. Morrow, J. L. Mitchell [et al.]. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2020. - № 18. - P. 1548-55.
132. First and second waves among hospitalised patients with COVID-19 with severe pneumonia: a comparison of 28-day mortality over the 1-year pandemic in a tertiary university hospital in Italy / M. Meschiari, A. Cozzi-Lepri, R. Tonelli [et al.]. // *BMJ Open*. - 2022. - № 12 (1). - P. 3.
133. Flattening the COVID-19 curve with natural killer cell-based immunotherapies / M. Market, L. Angka, A. B. Martel [et al.]. // *Front Immunology*. - 2020. - № 11. - P. 1512.
134. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19 / E. Pairo-Castineira, S. Clohisey, L. Klaric [et al.]. // *Nature*. - 2021. - № 591 (7848). - P. 92 - 98.
135. Glucose metabolism in cardiovascular surgery / C. Lazzeri, S. Bevilacqua, F. Ciappi, C. Pratesi // *HSR Proc Intensive Care Cardiovascular Anesthesia*. - 2010. - № 2 (1). - P. 19 - 26.
136. Gönen, M. S. Rapid and effective vitamin D supplementation may present better clinical outcomes in COVID-19 (SARS-CoV-2) patients by altering serum INOS1, IL1B,

IFN γ , cathelicidin-LL37, and ICAM1 / M. S. Gönen // *Nutrients*. - 2021. - № 13. - P. 4047.

137. Griffin, J. H. COVID-19 hypothesis: Activated protein C for therapy of virus-induced pathologic thromboinflammation / J. H. Griffin, P. Lyden // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. - 2020. - № 4 (4). - P. 506 - 509.

138. Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association / D. O. Kleindorfer, A. Towfighi, S. Chaturvedi [et al.]. // *Stroke*. - 2021. - № 52 (7) - P. 364 - 467.

139. 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.]. // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. - 2020. - № 58 (7). - P. 1021 - 1028.

140. Hemorrhagic presentations of COVID-19: Risk factors for mortality / D. J. Altschul, S. R. Unda, R. de La Garza Ramos [et al.]. // *Clinical Neurology Neurosurgeon*. - 2020. - № 198. - P. 112.

141. Herr, C. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases / C. Herr, R. Shaykhiev, R. Bals // *Expert Opinion on Biological Therapy*. - 2007. - № 7 (9). - P. 1449 - 1461.

142. Hiemstra, T. F. Plasma exchange induces vitamin D deficiency / T. F. Hiemstra, A. Casian, Boraks // *QJM*. - 2014. - № 107. - P. 123 - 130.

143. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients / J. F. Llitjos, M. Leclerc, C. Chochois [et al.]. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. -2020. - №18 (7). - P. 1743 - 1746.

144. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.]. // *Intensive Care Medicine*. - 2020. - № 46 (6). - P. 1089 - 1098.

145. Holick, M. F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick // *Journal of clinical*

endocrinology & metabolism *Journal of clinical endocrinology & metabolism*. - 2011. - № 96. - P. 1911 - 1930.

146. Horby, P. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 / P. Horby, W. S. Lim, J. R. Emberson // *The New England Journal of Medicine*. - 2021. - № 384 (8). - P. 693 - 704.

147. Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality / A. Despotovic, B. Milosevic, I. Milosevic [et al.]. // *The American Journal of Infection Control*. - 2020. - № 48 (10). - P. 1211 - 1215.

148. Immunomodulatory therapy, risk factors and outcomes of hospital-acquired bloodstream infection in patients with severe COVID-19 pneumonia: a Spanish case-control matched multicentre study (BACTCOVID) / G. Abelenda-Alonso, A. Rombauts, C. Gudiol [et al.]. - Text: electronic // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. - 2021. - 27 (11). - P. 1685 - 169. - URL: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.041> (date accessed: 29.05.2023).

149. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey / S. J. Tzotzos, B. Fischer, H. Fischer, M. Zeitlinger // *Critical care (London, England)*. - 2020. - № 24 (1). - P. 516

150. Individuals With Higher CD4/CD8 Ratio Exhibit Increased Risk of Acute Respiratory Distress Syndrome and In-Hospital Mortality During Acute SARS-CoV-2 Infection / A. Pascual-Dapena, J. J. Chillaron, G. Llauradó [et al.]. // *Frontiers in medicine*. - 2020. - № 9. - P. 92.

151. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations / J. Phua, L. Weng, L. Ling [et al.]. // *Lancet Respiratory Medicine*. - 2020. - № 8 (5). - P. 506 - 517.

152. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience / L. Meng, H. Qiu, L. Wan [et al.]. // *Anesthesiology*. - 2020. - № 132 (6). - P. 1317 - 1332.

153. Jiang, M. T-cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of coronavirus disease 2019 / M. Jiang // *The Journal of Infectious Diseases*. - 2020. - № 222. - P. 198 - 202.
154. Jolliffe, D. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: A systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials / D. A. Jolliffe // *Lancet Diabetes Endocrinology*. - 2021. - № 9. - P. 276 - 291.
155. Jose, R. J. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation / R. J. Jose, A. Manuel // *Lancet*/ - 2020. - № 8. - P. 46 - 47.
156. Kalbhenn, J. Bleeding During Veno-Venous ECMO: Prevention and Treatment / J. Kalbhenn, B. Zieger // *Frontiers in medicine* - 2022. - № 9. - P. 879.
157. Kalicińska, E. Immunosuppression as a hallmark of critical COVID-19: Prospective study / E. Kalicińska // *Cells*. - 2021. - № 10. - P. 1293.
158. Kidney disease and all-cause mortality in patients with COVID-19 hospitalized in Genoa, Northern Italy / E. Russo, P. Esposito, L. Taramasso [et al.]. // *Journal of Nephrology*. - № 34 (1). - P. 173 - 183.
159. Immune dysfunction in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: Immunoregulatory reaction of 1 alpha(OH) vitamin D3 / I. Kitajima, I. Maruyama, H. Matsubara, A. Igata // *Journal of Clinical Immunology*. - 1989. - № 53. - P. 24 - 31.
160. Koçak, T. Z. COVID-19 and Sepsis / T. Z. Koçak, B. Kayaaslan, M. Mer // *Turkish journal of medical sciences*. - № 51 (SI-1). - P. 3301 - 3311.
161. Koumbourlis, A.C. Lung Mechanics in COVID-19 Resemble Respiratory Distress Syndrome, Not Acute Respiratory Distress Syndrome: Could Surfactant Be a Treatment? / A. C. Koumbourlis., E. K. Motoyama // *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*. - 2020. - № 202 (4). - P. 624 - 626.
162. Acute fluid shifts influence the assessment of serum vitamin D status in critically ill patients / A. Krishnan, J. Ochola, J. Mundy // *Critical Care*. - 2020. - № 14. - P. 216.
163. Lansbury, L. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / L. Lansbury, Lim B., V. Baskaran, W.S. Lim // *The Journal of Infectious Diseases*. - 2020. - № 81 (2). - P. 266 - 275.

164. Lazzerini, M. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties / M. Lazzerini, G. Putoto // *Lancet Global Health*. - 2020. - № 8 (5). - P. 641 - 642.
165. Differential effect of dietary vitamin D supplementation on natural killer cell activity in lean and obese mice / G. Y. Lee, C. Y. Park, K. S. Cha [et al.]. // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. - 2018. - № 55. - P. 178 - 184.
166. Lee, P. Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness / P. Lee // *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2011. - № 25 (5). - P. 769 - 781.
167. Lips, P. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society / P. Lips // *European Journal of Endocrinology*. - 2019. - № 180. - P. 23 - 54.
168. Lipsky, M. S. Men and COVID-19: A Pathophysiologic Review / M.S. Lipsky, M. Hung // *American Journal Mens Health*. - 2020. - № 14 (5). - P. 155.
169. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections / L. Xu, J. Liu, M. Lu [et al.]. // *Liver International*. - 2020. - № 40 (5). - P. 998 - 1004.
170. Loo, J. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms / J. Loo, D. A. Spittle, M. Newnham // *Thorax*. - 2021. - № 76. - P. 412 - 420.
171. Real world evidence of calcifediol or vitamin D prescription and mortality rate of COVID-19 in a retrospective cohort of hospitalized Andalusian patients / C. Loucera, C., M. Peña-Chilet, M. Esteban-Medina [et al.]. // *Scientific Reports*. - 2021. - № 11. - P. 233.
172. Low 25-Hydroxyvitamin D levels on admission to the intensive care unit may predispose COVID-19 pneumonia patients to a higher 28-day mortality risk: a pilot study on a greek ICU cohort / A. G. Vassiliou, E. Jahaj, M. Pratikaki [et al.]. // *Nutrients*. - 2020. - № 12 (12). - P. 3773.
173. Magoon R. Dexmedetomidine in COVID-19: probing promises with prudence! / R. Magoon // *American Journal Emergency Medicine*. - 2020. - № 46. - P. 708 - 709.

174. Major bleeding complications in critically ill patients with COVID-19 pneumonia / A. Godier, D. Clausse, S. Meslin [et al.]. // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. - 2021. - № 1. - P. 1 - 4.
175. Major, Bleeding Complications in COVID-19 Patients / I. Boira, V. Esteban, S. Vañes [et al.]. - Text: electronic // *Cureus*. - 2021. - № 13 (8). - e16816. - URL:<https://doi.org/10.7759/cureus.16816> (date accessed 14.04.2023)
176. Management of heparin resistance in an emergency cardiac surgical patient / C. T. Isil, P. Yazici, U. Topuz [et al.]. // *Indian Journal of Anaesthesia*. - 2012. - № 56 (4). - P. 430 - 431.
177. Martinez-Rojas, M. A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? / M. A. Martinez-Rojas, O. Vega-Vega, N. A. Bobadilla // *American journal of physiology. Renal physiology*. - 2020. - № 318 (6). - P. 1454 - 1462.
178. Meckiff, B. J. Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-reactive CD4+ T cells in COVID-19 / B. J. Meckiff // *Cell*. - 2020. - № 183. - P. 1340-1353.
179. Mirastschijski, U. Lung Surfactant for Pulmonary Barrier Restoration in Patients With COVID-19 Pneumonia / U. Mirastschijski, R. Dembinski, K. Maedler // *Front Medicine*. - 2020. - № 7. - P. 254.
180. Mortality analysis of COVID-19 cases during the second wave and its comparison with the first wave: A hospital-based study / P. Goyal, A. K. Sikary, R. A. Sachdeva [et al.]. // *Journal of family medicine and primary care*. - 2022. - № 11(10). - P. 6091 - 6095.
181. Mortality due to COVID-19 infection: A comparison of first and second waves / O. Oladunjoye, M. Gallagher, T. Wasser [et al.]. // *Journal of community hospital internal medicine perspectives*. - 2021. - № 11 (6). - P. 747 - 752.
182. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A. P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey [et al.]. // *Clinical Microbiology and Infection*. - 2012. - № 18 (3). - P. 268 - 281.
183. Murai, I. H. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: A randomized clinical trial / I. H. Murai // *JAMA*. - 2021. - № 325. - P. 1053 - 1060.

184. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes / D. Doyen, P. Mocerri, D. Ducreux [et al.]. // *Lancet*. - 2020. - № 395. - P. 1516.
185. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL. Clinical Trials Network et al. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients / National Heart, Lung, Blood Institute PETAL // *New England Journal Medicine*. - 2019. - № 381. - P. 2529 - 2540.
186. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity / C. Maucourant, I. Filipovic, A. Ponzetta [et al.]. // *Scientific Immunology*. - 2020. - № 5 (50). - P. 448 - 456.
187. Negm, E. M. Fungal infection profile in critically ill COVID-19 patients: a prospective study at a large teaching hospital in a middle-income country / E. M. Negm, M. S. Mohamed, R. A. Rabie // *BMC Infection Disiase*. - 2023. - №23 (1). - P. 246.
188. Neither baseline tests of molecular hypercoagulability nor D-dimer levels predict deep venous thrombosis in critically ill medical-surgical patients / M. A. Crowther, D. J. Cook, L. E. Griffith [et al.]. // *Intensive Care Medicine*. - 2005. - № 31 (1). - P. 48 - 55.
189. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry / E. Meppiel, N. Peiffer-Smadja, A. Maury [et al.]. // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. - 2021. - № 27 (3). - P. 458 - 466.
190. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 / Y. Zuo, S. Yalavarthi, H. Shi [et al.]. // *JCI Insight*. - 2020. - № 5. - P. 1389.
191. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury / J. H. Ng, J. S. Hirsch, A. Hazzan [et al.]. // *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. - 2022. - № 77 (2). - P. 204 - 215.
192. Ni, Y. Immunological perspectives on the pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment of COVID-19 / Y. Ni // *Molecular biomedicine*. - 2021. - № 2. - P. 1.
193. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome / T. Bardi, V. Pintado, M. Gomez-Rojo [et al.]. // *The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. - 2021. - 40 (3). - P. 495 - 502.

194. Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India / S. Dasgupta, S. Das, N. S. Chawan, A. Hazra // *Indian journal of critical care medicine*. - 2015. - №19 (1). - P. 14 - 20.
195. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19 / N. Stefan, A. L. Birkenfeld, M. B. Schulze, D. S. Ludwig // *Natural Reviews Endocrinology*. - 2020. - P. 1 - 2.
196. Original publication: low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity / G. Panagiotou, S. A. Tee, Y. Ihsan [et al.]. // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. - 2020. - № 93(5). - P. 629 - 630.
197. Outcomes for Patients with COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Y. Robbins-Juarez, L. Qian, K. L. King [et al.]. // *Kidney International Reports*. - 2020. - № 5 (8). - P. 1149 - 1160.
198. Outcomes of dexmedetomidine versus propofol sedation in critically ill adults requiring mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / K. Heybati, F. Zhou, S. Ali [et al.]. // *British Journal of Anaesthesia*. - 2022. - № 129 (4). - P. 515 - 526.
199. Panarese, A. Letter: Covid-19, and vitamin D / A. Panarese, E. Shahini // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. - 2020. - № 9. - P. 1 - 3.
200. Pasin, L. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Pasin, G. Landoni, P. Nardelli // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. - 2014. - № 28 (6). - P. 1459 - 1466.
201. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients / Y. Zhou, B. Fu, X. Zheng [et al.]. // *National Science Review*. - 2020. - № 7 (6). - P. 998 - 1002.
202. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies / S. Tian, Y. Xiong, H. Liu [et al.]. // *Modern Pathology*. - 2020. - № 33 (6). - P. 1007 - 1014.

203. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan China: A cross-sectional study / A. Yu, D. Xu, S. Fu [et al.]. // *Critical Care*. - 2020. - № 24. - P. 219.
204. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery / F. Ji, Z. Li, H. Nguyen [et al.]. // *Circulation*. - 2013. - № 127 (15). - P. 1576 - 1584.
205. Persistent lymphopenia is a risk factor for ICU-acquired infections and for death in ICU patients with sustained hypotension at admission / C. Adrie, M. Lugosi, R. Sonnevile [et al.]. // *Annals of intensive care*. - 2017. - 7 (1). - P. 30.
206. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19 / E.D. Hottz, I. G. Azevedo-Quintanilha, L. Palhinha [et al.]. // *Blood*. - 2020. - №136 (11). - P. 1130 - 1341.
207. Potential effects of Coronaviruses on the cardiovascular system a review / M. Madjid, P. Safavi-Naeini, S. D. Solomon, O. Vardeny // *JAMA Cardiology*. - 2020.
208. Potential therapeutic value of dexmedetomidine in COVID-19 patients admitted to ICU / H. Zhao, R. Davies, D. Ma [et al.]. // *British Journal of Anaesthesia*. - 202. - № 126 (1). - P. 33 - 35.
209. Preconditionin effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats / H. Kocoglu, K. Karaaslan, E. Gonca [et al.]. // *Current Therapeutic Research*. - 2008. - № 69. - P. 150 - 158.
210. Predictors of Hospitalization and Superinfection in Viral Respiratory Tract Infections Between Influenza and Paramyxoviruses: The SUPERFLUOUS Study / B. Lemarie, G. Boussaid, E. Gault [et al.]. // *The Journal of infectious diseases*. - 2019. - № 226 (6). - 1027 - 1035.
211. 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. - № 22 - P. 2052-2059.
212. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis / J. S. Musuuza, L. Watson, V. Parmasad [et al.]. - Text: electronic // *PLoS One*. - 2021. - № 16 (5). - e0251170. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170> (date accessed: 20.05.23).

213. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 at the time of hospital admission / M. Jevnikar, O. Sanchez, R. Chocron [et al.]. // *The European Respiratory Journal*. - 2021. - № 58 (1). - P. 2100.
214. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring / S. Susen, C. A. Tacquard, A. Godon [et al.]. // *Critical Care*. - 2020. - № 24 (1). - P. 364.
215. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients / Y. Zhang, W. Cao, W. Jiang [et al.]. // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. - 2020. - № 50 (3). - P. 580 - 586.
216. Prolonged Unconsciousness Following Severe COVID-19 / W. F. Abdo, C. I. Broerse, B. P. Grady [et al.]. // *Neurology*. - 2021. - 96 (10). - P. 1437 - 1442.
217. Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality / S. A. Quraishi, E. A. Bittner, L. Blum [et al.]. // *Critical Care Medicine*. - 2014. - № 42 (6). - P. 1365 - 1371.
218. Protective effects of dexmedetomidine in vital organ injury: crucial roles of autophagy / H. Zhao, H. Zhang, H. Wu [et al.]. // *Cell Molecular Biology Letter*. - 2022. - № 27. - P. 34.
219. Pulmonary surfactant lipids inhibit infections with the pandemic H1N1 influenza virus in several animal models / M. Numata, J. R. Mitchell, J. L. Tipper [et al.]. // *Journal of Biological Chemistry*. - 2020. - № 295 (6). - P. 1704 - 1715.
220. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.]. // *The New England Journal of Medicine*. - 2020. - 383 (2). - P. 120 - 128.
221. Quesada, J. M. The effect of calcitriol on natural killer cell activity in hemodialyzed patients/ J. M. Quesada // *Journal of Steroid Biochemistry*. - 1989. - № 34. - P. 423 - 425.
222. Rastogi, A. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: A randomised, placebo-controlled, study (SHADE study) / A. Rastogi // *Postgraduate Medicine Journal*. - 2022. - № 98. - P. 87 - 90.
223. Redefining the elderly as aged 75 years and older: proposal from the joint Committee of Japan Gerontological Society and the Japan geriatrics society / Y. Ouchi,

- H. Rakugi, H. Arai [et al.]. // *International Journal of Gerontology and Geriatrics*. - 2017. - № 17 (7). - P. 1045 -1047.
224. Rethinking the early intubation paradigm of COVID-19: time to change gears? / P. Rola, J. Farkas, R. Spiegel [et al.]. // *Clinical and Experimental Emergency Medicine*. - 2020. - № 7 (2). - P. 78 - 80.
225. Reviewing the definition of “elderly.” / H. Orimo, H. Ito, T. Suzuki [et al.]. // *International Journal of Gerontology and Geriatrics*. - 2006. - № 6 (3). - P. 149 - 158.
226. Ribic, C. Thrombosis and anticoagulation in the setting of renal or liver disease / C. Ribic, M. Crowther // *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. - 2016. - № (1). - P. 188 - 195.
227. Richardson, S. Presenting, Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J. S. Hirsch, K.W. Davidson // *JAMA*. - 2020. - № 323 (20). - P. 2052 - 2059.
228. 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 Internal Medicine*. - 2020. - № 180 (7). - P. 934 - 943.
229. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis / T. Yang, Z. Li, L. Jiang [et al.]. // *Acta Neurologica Scandinavica*. - 2018. - № 138 (2). - P. 104 - 114.
230. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review / Y. Gao, M. Ding, X. Dong [et al.]. // *Allergy*. - 2021. - № 76 (2). - P. 428 - 55.
231. Rodelo, J. R. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis / J. R. Rodelo, De la Rosa G., M. L. Valencia // *The American Journal of Emergency Medicine*. - 2012. - № 30. - P. 1991 - 1999.
232. Rynda-Apple, A. Influenza and Bacterial Superinfection: Illuminating the Immunologic Mechanisms of Disease / A. Rynda-Apple, K. M. Robinson, J. F. Alcorn [et al.] // *Infection and immunity*. - 2015. - № 83 (10). - P. 3764 - 3770.
233. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses / H. Li, L. Liu, D. Zhang [et al.]. // *Lancet*. - 2020. - № 395 (10235). - p. 1517 - 1520.

234. Schulman, S. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients / S. Schulman, C. Kearon // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2005. - № 3 (4). - P. 692 - 694.
235. Spontaneous muscle hematoma in older patients with COVID-19: two case reports and literature review / S. Rogani, V. Calsolaro, R. Franchi [et al.]. // *BMC Geriatrics*. - 2020. - № 20. - P. 539.
236. Stephen, M. Demographic characteristics, acute care resource use and mortality by age and sex in patients with COVID-19 in Ontario, Canada: a descriptive analysis / M. Stephen, K. Barrett, Y. A. Khan // *SmajOpen*. - 2021. - № 9 (1). - P. 271 - 279.
237. Stockton, J. Dexmedetomidine and worsening hypoxemia in the setting of COVID-19: a case report / J. Stockton, C. Kyle-Sidell // *The American Journal of Emergency Medicine*. - 2020. - № 38 (10). - P. 2247.
238. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis / S. Nannoni, R. de Groot, S. Bell, H. S. Markus // *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. - 2021. - № 16 (2). - P. 137 - 149.
239. Sudden rise in COVID-19 case fatality among young and middle-aged adults in the south of Brazil after identification of the novel B.1.1.28.1 (P.1) SARS-CoV-2 strain: analysis of data from the state of Parana / Maria H. S. de O., Giuseppe L., Brandon M. H. - Text: electronic // medRxiv. - 2021. - <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.24.21254046v1> (date accessed: 27.05.23).
240. Surfactant Protein D Inhibits Interleukin-12p40 Production by Macrophages Through the SIRP α /ROCK/ERK Signaling Pathway / R. Yamaguchi, A. Sakamoto, T. Yamamoto [et al.]. // *American Journal of Medical Science*. - 2017. - № 353 (6). - P. 559-567.
241. Surfactant-based prophylaxis and therapy against COVID-19: A possibility / K. Pramod, S. Kotta, U. S. Jijith [et al.]. // *Medical Hypotheses*. - 2020. - № 143.6 - P. 11081.

242. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) / W. Alhazzani, M. H. Møller, Y. M. Arabiet [et al.]. // *Intensive Care Medicine*. - 2020. - 46 (5). - P. 854 - 887.
243. Systemic arterial thrombosis and acute mesenteric ischemia in a patient with COVID-19/ E. Azouz, S. Yang, L. Monnier-Cholley, L. Arrive // *Intensive Care Medicine* - 2020. - 46 (7). - P. 1464 - 1465.
244. Takano, H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2 / H. Takano // *Medical Hypotheses*. - 2020. - № 144. - P. 110020.
245. Tan, L. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study / L. Tan, Q. Wang, D. Zhang // *Signal transduction and targeted therapy*. - 2020. - № 5 (1). - P. 33.
246. The Alpha Variant (B.1.1.7) of SARS-CoV-2 Failed to Become Dominant in Mexico / S. Zárate, B. Taboada, Muñoz-Medina, J. E. [et al.]. // *Microbiology spectrum*. - 2022. - № 10 (2). - P. 21.
247. The Anti-inflammatory Effect of Dexmedetomidine Administration on Patients Undergoing Intestinal Surgery: A Randomized Study / R. Chen, Z. Kang, Y. Wang [et al.]. // *Drugs in R&D*. - 2021. - № 21 (4). - P.445 - 453.
248. The association between first and second wave COVID-19 mortality in Italy / M. Vinceti, T. Filippini, K. J. Rothman KJ [et al.]. // *BMC Public Health*. - 2021. - № 21 (1). - P. 2069.
249. The association between frailty and severe disease among COVID-19 patients aged over 60 years in China: a prospective cohort study / Y. Ma, L. Hou, X. Yang [et al.]. // *BMC Medicine*. - 2020. -№ 18 (1). - P. 274.
250. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients / D. J. Cook, L. E. Griffith, S. D.Walter [et al.]. // *Critical Care*. - 2001 - № 5(6). - P. 368 - 375.
251. The Characteristics of 50 Hospitalized COVID-19 Patients with and Without ARDS / M. Dreher, A. Kersten, J. Bickenbach [et al.]. // *Deutsches Arzteblatt international*. - 2020. - № 117 (16). - P. 271 - 278.

252. The effect of inflammatory cytokines and the level of vitamin D on prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever / Emine P., A. Ertürk, Ç. Yasemin [et al.]. // The Launch of the International Journal of Clinical and Experimental Medicine. - 2015. - № 8 (10). - P. 18302-18310.
253. The effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on in vitro human NK cell development from hematopoietic stem cells / M. A. Weeres, K. Robien, Y. Ahn [et al.]. // Journal of Immunology. - 2014. - № 193 (7). - P. 3456-62.
254. The impact of therapeutics on mortality in hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analyses informing the European Respiratory Society living guideline / M. L. Crichton, P. C. Goeminne, K. Tuand [et al.]. // European Respiratory Review. - 2021. - № 30 (162). - 210171.
255. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification / C. M. Gibson, A. C. Spyropoulos, A. T. Cohen [et al.]. // TH Open: Companion Journal to Thrombosis and Haemostasis. -2017. - №1 (1). - P. 56 - 65.
256. The SARS corona-virus spike glycoprotein is selectively recognized by lung surfactant protein D and activates macrophages / R. Leth-Larsen, F. Zhong, V. T. K. Chow [et al.]. // Immunobiology. - 2007. - № 212 (3). - P. 201 - 211.
257. The Second- vs First-wave COVID-19: More of the Same or a Lot Worse? A Comparison of Mortality between the Two Waves in Patients Admitted to Intensive Care Units in Nine Hospitals in Western Maharashtra / K. G. Zirpe, S. Dixit, A. P. Kulkarni [et al.]. // Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine. - 2014. - № 25 (12). - P. 1343 - 1348.
258. Thromboembolic disease in COVID-19 patients: A brief narrative review / S. Mondal, A. L. Quintili, K. Karamchandani, B. Somnath // Journal of Intensive Care. - 2020. - № 8. - P. 70 - 82.
259. Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: A systematic review / W. J. Jenner, R. Kanji, S. Mirsadraee [et al.]. // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. - 2021. - № 51 (3). - P. 595-607.

260. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / I. Hamming, W. Timens, M. L. Bulthuis [et al.]. // *The Journal of Pathology*. - 2004. - № 203. - P. 631 - 637.
261. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia / I. O. Rosas, N. Bräu, M. Waters [et al.]. // *The New English Journal of Medicine*. - 2021. - № 384. - P. 1503 - 1516.
262. Torres Acosta, M. A. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population / M. A. Torres Acosta, B. D. Singer // *The European respiratory journal*, - 2020. - № 56 (3). - P. 2002049.
263. Trends of incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia in elderly patients admitted to French ICUs between 2007 and 2014 / C. Dananché, P. Vanhems, A. Machut [et al.]. // *The Journal of Critical Care*. - 2018 - № 46. - P. 869 - 877.
264. Updated recommendations for the treatment of venous thromboembolism / J. Hong, S. Y. Ahn, Y. J. Lee [et al.]. // *Blood research*. - 2021. - № 56 (1). - P. 6 - 16.
265. Vabret, N. Immunology of COVID-19: Current state of the science / N. Vabret // *Immunity*. - 2020. - № 52. - P. 910 - 941.
266. Varikasuvu, S. R. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S. R. Varikasuvu // *Expert Reviews of Anti-Infective Therapy*. - 2022. - № 20. - P. 907-913.
267. VDR attenuates acute lung injury by blocking Ang-2-Tie-2 pathway and renin-system / J. Kong, X. Zhu, Y. Shi [et al.]. // *Journal of Molecular Endocrinology*. - 2013. - № 27 (12). - P. 2116 - 2125.
268. Vincent, J. L. Nosocomial infections in adult intensive-care units / J. L. Vincent // *Lancet (London, England)*. - 2003. - № 361 (9374). - P. 2068-2077.
269. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system / J. Xu, J. Yang, J. Chen [et al.]. // *Molecular Medicine Reports*. - 2017. - № 16 (5). - P. 7432-7438
270. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS) / R. C. Dancer, D. Parekh, S. Lax [et al.]. // *Thorax*. - 2015. - № 70 (7). - P. 617 - 624.

271. Vitamin D Deficiency in Human and Murine Sepsis / D. Parekh, J. M. Patel, A. Scott [et al.]. // *Critical Care Medicine*. - 2017. - № 45 (2). - P. 282 - 289.
272. Vitamin D kinetics in the acute phase of critical illness: a prospective 349 observational study. T. Czarnik, A. Czarnik, R. Gawda [et al.]. // *The Journal of Critical Care*. - 2018 - № 43. - P. 294 - 299.
273. Vitamin D levels and intensive care unit outcomes of a cohort of critically ill COVID-19 patients / L. Orchard, M. Baldry, M. Nasim-Mohi [et al.]. // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. - 2021. - P. 1567.
274. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / R. Pal, M. Banerjee, S.K. Bhadada [et al.]. // *Journal of Endocrinology Investigation*. - 2022. - № 45. - P. 53 - 68.
275. Vitamin D's effect on immune function / P. J. Martens, C. Gysemans, A. Verstuyf, A. C Mathieu // *Nutrients*. - 2020. - № 12. - P. 1248.
276. Von Willebrand factor (vWF): marker of endothelial damage and thrombotic risk in COVID-19? / E. E. Ladikou, H. Sivaloganathan, K. M. Milne [et al.]. // *Clinical Medicine*. - 2020. - № 20 (5). - P. e178–e182.
277. Wijaya, I. The use of therapeutic-dose anticoagulation and its effect on mortality in patients with COVID-19: A systematic review / I. Wijaya, R. Andhika, I. Huang // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. - 2020. - №26. - P. 1076029620960797.
278. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // *JAMA*. - 2020. - № 323 (13). - P. 1239-1242.
279. Youssef, J. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use / J. Youssef, S. A. Novosad, K. L. Winthrop // *Rheumatic diseases clinics of North America*. - № 42 (1). - P. 157 - 165.
280. Yu, S. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development / S. Yu, M. T. Cantorna // *Proceedings of the National Academy of Science of the U.S.A.* - 2008. - № 105. - P. 5207 - 5212.

281. Zanza, C. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy / C. Zanza, T. Romenskaya, A. C. Manetti // *Medicina (Kaunas)*. - 2022. - № 58 (2). - P. 144.
282. Zeiser, F. A. First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality / F. A. Zeiser, B. Donida, C. A. da Costa // *Lancet regional health Americas*. - 2020. - № 6. - P. 100107.
283. Zingaropoli, M. A. Major reduction of NKT cells in patients with severe COVID-19 pneumonia / M. A. Zingaropoli // *Clinical Immunology*. - 2021. - № 22.
284. Zweig, M. H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M. H. Zweig, G. Campbell // *Clinical Chemistry*. - 1993. - № 39 (4). - P. 561 – 577.