

<https://doi.org/10.17816/mechnikov34932>

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ И ИСХОДЫ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

С.А. Сайганов, В.И. Мазуров, И.Г. Бакулин, Э.Л. Латария, С.А. Артюшкин, О.Ю. Чижова, И.А. Русякова, Н.А. Прокофьева, Т.С. Филь, Д.Б. Цурцурмия, С.В. Тихонов, М.И. Скалинская, И.А. Расмагина, М.К. Алиева, Е.А. Трофимов, Н.В. Бакулина, Е.В. Колмакова, А.Д. Шейко, Л.Н. Белоусова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г., и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 2. – С. 27–38. <https://doi.org/10.17816/mechnikov34932>

Поступила: 19.06.2020

Одобрена: 29.06.2020

Принята: 29.06.2020

♦ **Актуальность.** Для верификации новой коронавирусной инфекции (COVID-19) необходимо разработать четкие алгоритмы по диагностике и лечению пациентов в зависимости от клинико-лабораторных и инструментальных данных, а в ряде случаев принимать своевременные и обоснованные решения по оптимизации тактики ведения и назначению упреждающей противовоспалительной терапии до появления полной клинической картины жизнеугрожающих состояний.

Цель исследования — проанализировать течение и исходы новой коронавирусной инфекции в зависимости от первоначальных характеристик пациентов и вариантов лечения.

Материалы и методы. Методом случайной выборки проведен предварительный анализ историй болезней 129 человек, госпитализированных в центр по лечению больных новой коронавирусной инфекцией СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Среди госпитализированных пациентов было 67 мужчин (51,9 %), средний возраст которых составил $57,9 \pm 16,4$ года, и 62 женщины (48,1 %), средний возраст которых был $60,2 \pm 13,6$ года. Всем пациентам при госпитализации проводили стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, а также определяли показатели сатурации (S_pO_2), содержание маркеров «цитокинового шторма» (С-реактивного белка, ферритина, аспаратаминотрансферазы, D-димера, фибриногена, лимфоцитов), выполняли компьютерную томографию легких. Эффективность и безопасность терапии оценивали по исходам (выздоровление, летальный), а также по наличию нежелательных явлений на фоне проведения терапии. Статистическую обработку результатов исследования выполняли с применением пакета прикладных программ Statistica 12 for Windows, достоверность различий двух относительных величин оценивали по *t*-критерию Стьюдента ($t > 2, p < 0,05$).

Результаты. Летальные исходы достоверно чаще регистрировали среди пациентов старших возрастных групп и лиц мужского пола. Наличие у пациентов, поступивших в стационар, таких сопутствующих заболеваний, как ожирение, сахарный диабет, патология сердечно-сосудистой системы, было ассоциировано с более частыми летальными исходами, что позволяет рассматривать коморбидность как фактор риска тяжелого течения и неблагоприятного прогноза COVID-19. Однако в целом не удалось установить достоверных отличий исходов у пациентов с COVID-19 и указанными формами сопутствующих заболеваний от исходов у пациентов без сопутствующих заболеваний, что, возможно, связано с недостаточной выборкой пациентов.

Предикторами неблагоприятного исхода являются низкие значения сатурации, дыхательная недостаточность, значительный объем поражения легочной ткани (КТ-3–4) при поступлении в стационар, а также высокие значения С-реактивного белка, ферритина, аспаратаминотрансферазы, D-димера, нейтрофилез, лимфопения, тромбоцитопения. Благоприятным предиктором исхода можно считать использование в комплексной терапии антицитокиновых препаратов. Материалы исследования позволяют не только предварительно оценить особенности течения и эффективность комплексной терапии с применением антицитокиновых препаратов при COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями, но и разработать лечебно-диагностические алгоритмы.

♦ **Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция; SARS-CoV-2; COVID-19; коморбидность; цитокиновый шторм; антицитокиновые препараты; эффективность терапии.

CURRENT, EFFECTIVENESS OF THERAPY AND OUTCOMES OF NEW CORONAVIRUS INFECTION: PRELIMINARY ANALYSIS

S.A. Sayganov, V.I. Mazurov, I.G. Bakulin, E.L. Lataria, S.A. Artyushkin, O.Yu. Chizhova, I.A. Ruslyakova, N.A. Prokofieva, T.S. Fil, D.B. Tsursumiya, S.V. Tichonov, M.I. Skalinskaya, I.A. Rasmagina, M.K. Alieva, E.A. Trofimov, N.V. Bakulina, E.V. Kolmakova, A.D. Sheyko, L.N. Belousova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Sayganov SA, Mazurov VI, Bakulin IG, et al. Current, effectiveness of therapy and outcomes of new coronavirus infection: preliminary analysis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(2):27-38. <https://doi.org/10.17816/mechnikov34932>

Received: June 19, 2020

Revised: June 29, 2020

Accepted: June 29, 2020

♦ **Relevance.** Verification of a new coronavirus infection (COVID-19) requires clear algorithms for the diagnosis and treatment of patients, depending on clinical, laboratory and instrumental dates. Timely and informed decisions on optimizing management tactics and prescribing proactive anti-inflammatory therapy before development of a complete symptom complex life threatening conditions are needed in some cases.

Aim of the study. To analyze the course and outcomes of a new coronavirus infection, depending on the initial characteristics of the patients and treatment options.

Materials and methods. A preliminary analysis of the case histories of 129 people hospitalized in the center for treating patients with a new coronavirus infection at North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov was made by random sampling. Among the hospitalized patients there were 67 men (51.9%), the average age was 57.9 ± 16.4 years, 62 women (48.1%), and the average age was 60.2 ± 13.6 years. During hospitalization, all patients underwent standard clinical laboratory and instrumental examination, as well as determination of saturation (S_pO_2), markers of the cytokine storm (CRP, ferritin, AST, D-dimer, fibrinogen, lymphocytes), compute tomography (CT) of the lungs. The effectiveness and safety of therapy was evaluated by the outcome (recovery, death), as well as by the presence of adverse events in the background of the therapy. Statistical processing of the research results was carried out using the Statistica 12 for Windows application software package, the significance of differences between the two relative values was evaluated using the Student *t*-test ($t > 2$, $p < 0.05$).

Results. Fatal outcomes were significantly more frequently recorded among patients of older age groups and males. The presence of concomitant diseases such as obesity, diabetes mellitus, pathology of the cardiovascular system was accompanied by more frequent fatal outcomes. That allows considering comorbidity as a risk factor for severe course and poor prognosis of COVID-19. However, in general, in the presence of the indicated forms of concomitant diseases, it was not possible to establish significant differences with the outcomes of COVID-19, which may be due to an insufficient amount of patients. Predictors of fatal outcome was low values of saturation, the presence of respiratory failure, a significant amount of lung tissue damage (CT-3-4), as well as high values of CRP, ferritin, AST, D-dimer, neutrophilia, lymphopenia, thrombocytopenia. The use of anticytokine drugs (ACD) in complex therapy can be considered a favorable predictor of outcome, which indicates the advisability of wider use. The materials of the study allow not only a preliminary assessment of the course and effectiveness of complex therapy using anticytokine drugs with COVID-19 in patients with comorbid diseases, but also to develop therapeutic and diagnostic algorithms in patients of this category.

♦ **Keywords:** new coronavirus infection; SARS-CoV-2 (COVID-19); comorbidity; cytokine storm syndromes; data analysis; therapy.

Введение

Быстрое распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) создает беспрецедентные проблемы для здравоохранения всего мира. Они связаны не только с самой инфекцией, но и с необходимостью экстренной реорганизации медицинской службы, отсутствием эффективных противовирусных препаратов, с необходимостью своевременного применения препаратов для купирования «цитокинового шторма», эффективного лечения сопутствующей патологии.

Локальная вспышка в Китае коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, стремительно переросла в пандемию с более чем 10 млн зараженных (официально 7 941 791 человек на 17.06.2020) и миллиардами людей, вынужденных применять особые противоэпидемические меры. В ряде случаев инфекция COVID-19 характеризуется развитием различных жизнеугрожающих состояний (пневмонии, тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса) [1].

Coronaviridae — семейство РНК-содержащих вирусов, способных вызывать как легкие формы острой респираторной инфекции, так и тяжелый острый респираторный синдром. Известно о персистенции у населения четырех коронавируса (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-NKU1), обуславливающих острые респираторные вирусные инфекции и поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степеней тяжести. SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-содержащий вирус, предположительно являющийся рекомбинантом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом [2].

Входными воротами для SARS-CoV-2 служат эпителии верхних дыхательных путей, эпителиоциты желудка и кишечника, где в дальнейшем вирус проникает в клетки-мишени респираторной системы, сердца, пищевода, почек, мочевого пузыря, подвздошной кишки и центральной нервной системы, обладающих рецепторами ангиотензинпревращающего фермента II типа. COVID-19 — это прежде всего инфекция дыхательных путей и в 80 % случаев протекает в легкой форме острой респираторной вирусной инфекции. Однако многочисленные данные указывают на то, что эту форму патологии следует рассматривать как системное заболевание, затрагивающее сердечно-сосудистую, дыхательную, желудочно-кишечную, неврологическую, кроветворную и иммунную системы [3–5].

У значительной части пациентов с COVID-19 развивается тяжелая дыхательная недостаточность, основным патогенетическим механизмом которой является воспалительный отек, приводящий к различной степени ателектаза легких, в результате чего нарушаются вентиляционно-перфузионные отношения и формируется внутрилегочный шунт. Кроме того, возможно развитие микротромбов легких, обуславливающих инфаркты и неэффективную вентиляцию легких [5, 6].

COVID-19 опасен также тем, что в период пандемии значительно возрастает смертность от хронических соматических заболеваний, особенно в группе коморбидных пациентов. Наиболее тяжелые формы наблюдаются у пациентов пожилого возраста с быстрым прогрессированием поражения нижних дыхательных путей, пневмонией, острой дыхательной недостаточностью, ОРДС, сепсисом или септическим шоком [5–8]. Так, эпидемиологи Центра по контролю и профилактике заболеваний проанализировали 4226 случаев COVID-19 в США по

таким значимым исходам, как госпитализация, нахождение в отделении интенсивной терапии, а также смерть. Было продемонстрировано выраженное влияние возраста (особенно ≥ 60 лет) на смертность [9].

Среди сердечно-сосудистых заболеваний преобладают артериальная гипертензия (около 15 %), миокардиты (около 10 %), ишемическая болезнь сердца (около 2,5 %). У пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистой патологией более высока вероятность развития тяжелого ОРДС и летального исхода [4, 7].

Сахарный диабет (СД) относят к факторам риска ухудшения течения и развития тяжелых форм COVID-19, а также увеличения летальных исходов. Риск развития тяжелых форм, по разным источникам, составляет от 9,2 до 16,2 % и зависит от возраста (наиболее высокий риск у пожилых пациентов), наличия других заболеваний (пациенты с сопутствующими серьезными хроническими заболеваниями сердца, легких) и контроля гликемии (высокий риск при плохом контроле, большом стаже СД, сосудистых осложнениях). При СД, особенно с сосудистыми осложнениями, повышен риск почечных и сердечных осложнений [5–7].

Типичными признаками заражения SARS-CoV-2 являются лихорадка и респираторные симптомы. Тем не менее у многих зараженных выявляют также расстройства желудочно-кишечного тракта, такие как диарея, рвота и боль в животе. РНК SARS-CoV-2 обнаруживают в соскобах и мазках из прямой кишки, а также в образцах кала некоторых пациентов [6, 7].

Помимо гастроинтестинальных симптомов у пациентов с COVID-19 могут отмечаться проявления цитолитического синдрома, свидетельствующие о повреждении печени. У 14–53 % пациентов в ходе заболевания зарегистрирована высокая активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), тогда как уровень билирубина повышался незначительно. Механизм повреждения печени до конца не изучен, хотя существует предположение о прямом цитопатическом действии вируса SARS-CoV-2 на гепатоциты, учитывая, что вирус может связываться с холангиоцитами и гепатоцитами через рецептор ангиотензинпревращающего фермента II типа и приводить к повреждению гепатоцитов. Кроме того, причиной повреждения печени может быть иммунное воспаление в рамках системного воспалительного ответа, особенно в случае «цитокинового шторма», а также лекарственно

индуцированное поражение печени вследствие применения препаратов с потенциальными гепатотоксичными свойствами [3, 8].

Известно, что наиболее тяжело COVID-19 протекает у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, но и у молодых людей без хронических заболеваний также могут возникнуть потенциально летальные осложнения, такие как молниеносный миокардит и диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (ДВС-синдром) [8–10].

Предполагаемые механизмы развития полиорганной недостаточности многофакторные и включают гиперкоагуляцию с образованием тромбов как в микро-, так и в макроциркуляторном русле. Развитие ДВС-синдрома служит серьезным предиктором смертельного исхода (среди больных с летальным исходом встречался у 71,4 % пациентов и у 0,6 % выживших больных) [11, 12].

Одна из основных патогенных особенностей при COVID-19 заключается в интенсивном воспалении, вызванном тяжелым ОРДС, с развитием нерегулируемого иммунного ответа (синдром высвобождения цитокинов, синдром «цитокинового шторма») в наиболее тяжелых случаях [13].

Так, при патологическом исследовании пациентов с инфекцией COVID-19, осложненной острой дыхательной недостаточностью, выявлены не только активация цитотоксических Т-лимфоцитов, но и раздражение гуморального звена иммунитета с гиперпродукцией интерлейкина-6 (ИЛ-6). В связи с этим было высказано мнение о том, что ингибирование ИЛ-6, а также системы янус-киназ может быть эффективным в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19. Однако необходимы рандомизированные исследования для подтверждения этого предположения [14].

В настоящее время с учетом данных реальной клинической практики возникает множество вопросов об особенностях течения COVID-19 в зависимости от пола и возраста, наличия различных сопутствующих заболеваний, а также о выборе наиболее эффективных методов лечения в зависимости от клинико-лабораторных данных, компьютерно-томографической картины поражения легких. Не менее важен и поиск наиболее информативных прогностических маркеров течения COVID-19 у коморбидных пациентов. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение особенностей скрининга, профилактики, диагностики, клинических проявлений и лечения COVID-19.

Цель исследования — проанализировать течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции в зависимости от характеристик пациентов, клинико-лабораторных и инструментальных данных, а также вариантов лечения.

Материалы и методы

Методом случайной выборки проведен предварительный анализ истории болезней пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, госпитализированных в Ковид-центр с 05.05.2020 по 01.06.2020. Средний возраст пациентов составил $59,0 \pm 15,1$ года. Из 129 включенных в исследование пациентов было 67 мужчин (51,9 %), средний возраст которых составил $57,9 \pm 16,4$ года, и 62 женщины (48,1 %), средний возраст которых был $60,2 \pm 13,6$ года (различия по возрасту достоверны). Все пациенты находились на стационарном лечении в Центре по лечению больных новой коронавирусной инфекции на базе клиники Петра Великого Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (перепрофилированы 264 койки, в том числе 24 реанимационные).

Всем пациентам при госпитализации выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (КТ) легких. Выраженность (объем, площадь, протяженность) поражения легких у пациентов с предполагаемой/известной пневмонией, обусловленной COVID-19, оценивали с использованием эмпирической визуальной шкалы путем определения примерного объема уплотненной легочной ткани в обоих легких [15]:

- отсутствие характерных проявлений — КТ-0;
- минимальный объем/распространенность <25 % объема легких — КТ-1;
- средний объем/распространенность 25–50 % объема легких — КТ-2;
- значительный объем/распространенность 50–75 % объема легких — КТ-3;
- субтотальный объем/распространенность >75 % объема легких — КТ-4.

Всем больным при поступлении и в динамике проводили пульсоксиметрию с измерением S_pO_2 для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии. Пациентам с признаками острой дыхательной недостаточности — S_pO_2 менее 90 % по данным пульсоксиметрии — дополнительно исследовали газовый состав артериальной крови с определением p_aO_2 , p_aCO_2 [16, 17].

Стандартное клиническое обследование включало клинический анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, ферритина, тропонина, D-димера, активности АСТ, АЛТ, с оценкой коагулограммы, выполнение ЭКГ.

Эффективность терапии оценивали по исходам (выздоровление, летальный), а также по наличию зарегистрированных нежелательных явлений на фоне терапии.

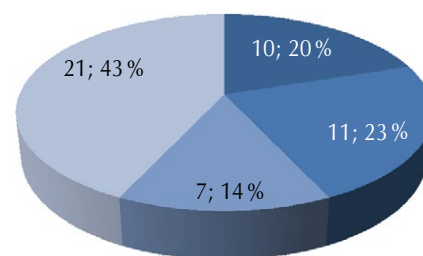
Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 12 for Windows с оценкой соответствия распределений количественных показателей нормальному закону, определением средних значений, среднего квадратичного отклонения, вариационного размаха, максимальных и минимальных значений. Для изучения взаимосвязи между качественными признаками был применен критерий χ^2 Пирсона. При нарушении допущения об ожидаемых частотах (наличии хотя бы одного значения менее числа 10 — в таблицах 2×2 и более 25 % таких значений — в многопольных таблицах) использовали точный критерий Фишера. Количественные показатели с распределением, близким к нормальному закону, представлены как $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Достоверность различий двух относительных величин оценивали по t -критерию Стьюдента ($t > 2$, $p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Характеристика пациентов, клиническая картина

В клинической картине преобладали симптомы интоксикации и дыхательной недостаточности. К моменту госпитализации лихорадка была у 119 человек (92,2 %). В большинстве случаев (76,5 %) лихорадка носила фебрильный характер, и лишь у 28 больных (23,5 %) зарегистрирована субфебрильная лихорадка. Продолжительность лихорадки к моменту госпитализации составила в среднем $7,7 \pm 3,7$ дня.

Анализ данных по наличию и выраженности дыхательной недостаточности (ДН) при поступлении в клинику показал, что ДН отсутствовала у 8 больных (6,3 %), ДН I степени выявлена у 41 пациента (32 %), ДН II степени — у 36 пациентов (28,16 %), ДН III степени — у 43 пациентов (33,6 %).



■ Фторхинолоны Fluoroquinolones
■ Аминопенициллины Aminopenicillins
■ Цефалоспорины Cephalosporins
■ Макролиды Macrolides

Рис. 1. Антибактериальные препараты, назначенные на догоспитальном этапе

Fig. 1. Antibacterial drugs prescribed before hospitalization

Выявлены гендерные отличия некоторых клинико-лабораторных показателей. Так, у мужчин в начале госпитализации показатель сатурации (S_pO_2) был достоверно ниже — $89,4 \pm 7,6$, чем у женщин, — $91,8 \pm 4,8$ ($t = 2,14$, $p = 0,034$). Аналогичные различия в показателе сохранялись при выписке ($t = 2,94$, $p = 0,004$). Кроме того, у мужчин при госпитализации уровень ферритина был достоверно выше ($t = -2,87$, $p = 0,005$), чем у женщин.

До госпитализации антибактериальную терапию получали 52 человека (40,3 %). Подавляющему большинству пациентов (рис. 1) были назначены макролиды (43 %), остальным — аминопенициллины (23 %), фторхинолоны (20 %) или цефалоспорины (14 %).

По результатам анализа частоты встречаемости сопутствующей патологии в изучаемой группе пациентов (рис. 2) патология сердечно-сосудистой системы выявлена у 87 человек (67,4 %), при этом ишемическая болезнь сердца — у 34 (26,4 %), гипертоническая болезнь — у 86 (66,7 %), а у 33 пациентов (25,6 %) ишемическая болезнь сердца сочеталась с гипертонической болезнью. Согласно данным литературы СД и ожирение выступают факторами риска тяжелого течения COVID-19. В изучаемой группе СД 2-го типа в анамнезе наблюдался у 30 человек (23,3 %), ожирение отмечено у 44,2 %, при этом ожирение I степени — у 30 пациентов (23,2 %), II степени — у 15 пациентов (11,6 %), III степени — у 12 пациентов (9,3 %).

В зависимости от выраженности поражения легких по данным КТ все пациенты были распределены на четыре группы. Поражение легких с картиной КТ-3 и КТ-4 встречалось у 58 % пациентов (рис. 3).



Рис. 2. Структура сопутствующей патологии

Fig. 2. The structure of concomitant pathology

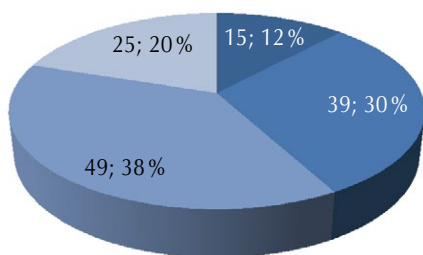
Интересными представляются данные о наличии ДН в зависимости от КТ-картины поражения легких (рис. 4). Так, у пациентов с отсутствием ДН на момент госпитализации на КТ выявлено поражение легких только КТ-1 или КТ-2. Почти у всех пациентов (86,1%) с ДН III степени поражения легких были

представлены картиной КТ-3 или КТ-4 (объем поражения более 50%). Вместе с тем даже в случае отсутствия ДН объем поражения легких по КТ-данным может быть КТ-1 или КТ-2.

Терапевтические подходы при COVID-19

Всем больным с высоким риском бактериальной суперинфекции на фоне иммуносупрессивной терапии проводили антибактериальную терапию (респираторные фторхинолоны, цефалоспорины III и IV поколений, карбапенемы, линезолид и др.). Применение антибактериальной терапии в условиях стационара всего в 48,8% случаев объясняется использованием данного вида терапии на догоспитальном этапе (40,3%, n = 52). Выбор антибиотика и способ введения осуществляли на основании тяжести состояния, наличия сопутствующих заболеваний и результатов микробиологической диагностики.

Вследствие тяжелого жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов могло развиваться нарушение свертывания крови.



■ КТ-1 / СТ-1 ■ КТ-2 / СТ-2 ■ КТ-3 / СТ-3 ■ КТ-4 / СТ-4

Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от компьютерно-томографической картины поражения легких

Fig. 3. Distribution of patients depending on the degree of lung involvement (CT)

Для начальных стадий заболевания характерно формирование гиперкоагуляции без признаков потребления и ДВС-синдрома, что составляло основание для профилактического или терапевтического назначения антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов) в 100 % случаев.

На рис. 5 представлены частота использования различных групп препаратов в период лечения в стационаре.

При появлении клинико-лабораторных признаков «цитокинового шторма» применяли средства патогенетической терапии, включавшие антицитокиновые препараты (АЦП) — блокаторы рецепторов ИЛ-6 и ингибиторы янускиназы, а также глюкокортикостероиды (ГКС). В настоящее время клинические исследования эффективности и безопасности АЦП и ГКС при COVID-19 только проводятся. Однако согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ назначение ГКС может быть средством блокады синтеза широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых ассоциировано с развитием ОРДС и сепсисом. В регуляторных документах особо подчеркнута нецелесообразность назначения ГКС всем пациентам с COVID-19. Вышеописанные факторы стали основанием для назначения ГКС 45 % пациентов, а АЦП — 38 % больных.

Внезапное нарастание клинических проявлений через 1–2 нед. от момента начала заболевания (появление или нарастание ДН, снижение показателей сатурации), сохраняющаяся или вновь появившаяся фебрильная лихорадка, выраженная лимфопения в общем анализе крови, значительное повышение уровня D-димера (>1500) или его быстрое нарастание и/или повышение уровня СРБ > 75 мг/л, интерстициальное поражение легких по КТ расценивали как проявления «цитокинового шторма» и ОРДС [17]. Анализ основных маркеров цитокинового шторма в зависимости от

Таблица 1 / Table 1

Лабораторные маркеры цитокинового шторма в зависимости от данных компьютерной томографии легких
Laboratory markers of cytokine storm depending on lung CT data

Параметр	Степень поражения по компьютерной томографии	Среднее значение	Среднеквадратичная средняя ошибка
Ферритин	3	921,5	149,2
	4	1092,8	149,8
С-реактивный белок	3	99,1	7,8
	4	145,9	19,1
Лимфоциты	3	1,6	0,3
	4	0,9	0,09

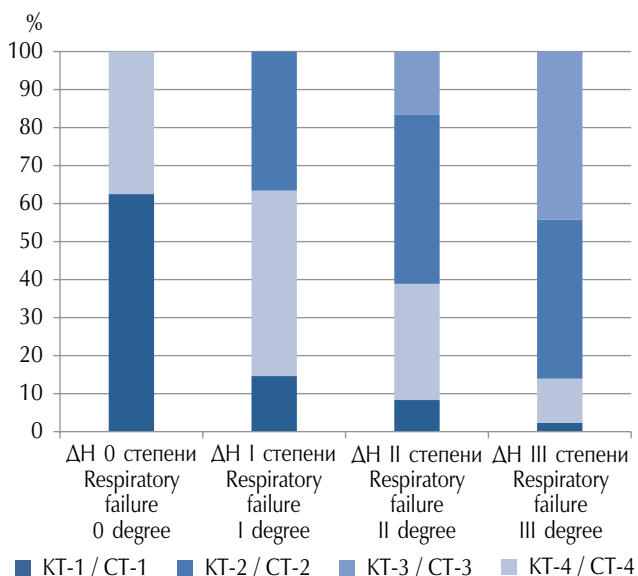


Рис. 4. Объем поражения легких (по данным компьютерной томографии — КТ) в зависимости от степени дыхательной недостаточности (ДН)

Fig. 4. The volume of lung damage according to CT data, depending on the degree of respiratory failure

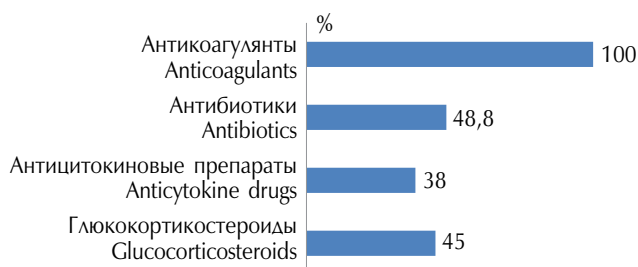


Рис. 5. Применение лекарственных препаратов (по классам) в стационаре

Fig. 5. The use of different classes of drugs at the hospital stage

КТ-картины поражения легких показал, что с увеличением тяжести поражения легких повышался уровень СРБ, ферритина и увеличивалась выраженность лимфопении (табл. 1), что

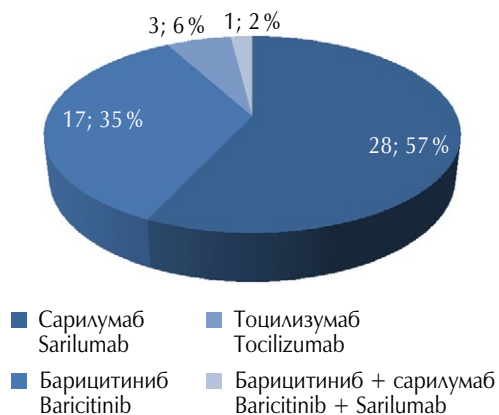


Рис. 6. Частота использования различных антицитокиновых препаратов

Fig. 6. Frequency of use of various anti-cytokine drugs



Рис. 7. Частота и структура нежелательных явлений при применении антицитокиновых препаратов

Fig. 7. The frequency and structure of adverse events in the use of anticytokine drugs

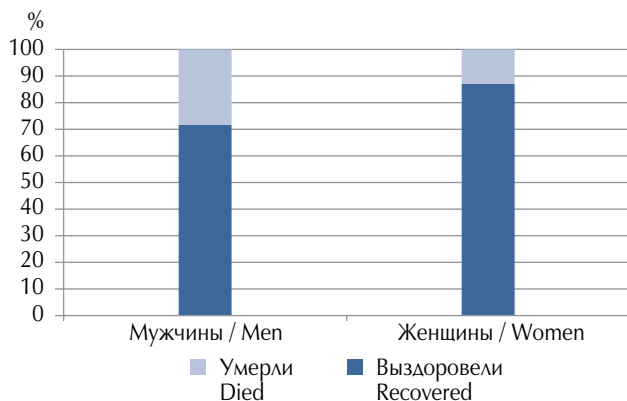


Рис. 8. Исходы заболевания в зависимости от пола

Fig. 8. Outcomes of the disease depending on gender

позволяет прогнозировать объем поражения легких в зависимости от значений указанных лабораторных показателей.

С целью подавления «цитокинового шторма» и в качестве упреждающей противовоспалительной терапии использовали АЦП: тоцилизумаб и сарилумаб — моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6, а также обратимые ингибиторы янус-киназ 1 и 2 (JAK1 и JAK2) — барицитиниб и ГКС [17]. При отсутствии эффекта от ингибитора янус-киназ пациента переводили на моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6.

АЦП получили 49 пациентов (38,0 %), наиболее часто (в 57 % случаев) назначали сарилумаб (рис. 6).

При использовании АЦП оценивали развитие нежелательных явлений. Частота и структура наиболее частых лабораторных нежелательных явлений представлены на рис. 7. Следует отметить, что наиболее частым лабораторным нежелательным явлением можно считать цитолитический синдром, который был выявлен в 61 % случаев (у 30 человек), при этом в большинстве случаев (73,3 %) цитолиз был менее 5 верхних границ нормы.

Исходы заболевания

Проведен анализ исходов заболевания (выздоровление, летальный исход) в зависимости от возрастных, гендерных характеристик, наличия сопутствующих заболеваний, а также клинико-лабораторных показателей.

Средний возраст выздоровевших пациентов составил $56,5 \pm 14,6$ года, в то время как возраст умерших — $67,6 \pm 13,2$ года ($t = -3,56$, $p = 0,00005$).

Выявлена связь (рис. 8) между полом пациента и исходом заболевания (точный критерий Фишера — $p = 0,02530$, χ^2 Пирсона — $p = 0,03110$).



Рис. 9. Исходы заболевания в зависимости от индекса массы тела

Fig. 9. Outcomes of the disease depending on body mass index

Таблица 2 / Table 2

Анализ исходов госпитализации в связи с COVID-19 в зависимости от сопутствующей патологии
 Analysis of the outcomes of hospitalization of patients with COVID-19 depending on the comorbidity

Сопутствующая патология		Выздоровление	Летальный исход	Наличие связи
ИБС	нет	83,2 %	16,8 %	χ^2 Пирсона — $p = 0,05641$; ТКФ — $p = 0,05124$
	есть	67,7 %	32,3 %	
ГБ	нет	83,7 %	16,3 %	χ^2 Пирсона — $p = 0,35850$; ТКФ — $p = 0,24840$
	есть	76,7 %	23,3 %	
СД	нет	80,8 %	19,2 %	χ^2 Пирсона — $p = 0,37798$; ТКФ — $p = 0,26075$
	есть	73,3 %	26,7 %	

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ТКФ — точный критерий Фишера.

Таблица 3 / Table 3

Результаты лабораторных параметров, достоверно различающиеся в зависимости от исходов госпитализации
 Significance of differences in laboratory test results depending on hospitalization outcomes

Показатель	Среднее значение (выздоровление)	Среднее значение (летальный исход)	t-критерий	p
С-реактивный белок	68,78 ± 52,85	150,3 ± 90,0	-6,03488	0,000000
Ферритин	873,48 ± 844,70	1438,5 ± 1101,3	-2,55339	0,012194
Аспаргатаминотрансфераза	62,13 ± 41,78	88,0 ± 83,3	-2,01792	0,046450
Нейтрофилы	5,02 ± 5,83	7,9 ± 5,0	-2,30741	0,022663
Лимфоциты	1,54 ± 1,70	0,9 ± 0,9	1,99522	0,048176
Тромбоциты	248,53 ± 87,21	206,6 ± 118,3	2,04770	0,042667
D-димер	0,85 ± 1,51	4,0 ± 3,2	-6,62573	0,000000

Так, из 67 мужчин были выписаны 48 (71,6 %), у 19 (28,4 %) зафиксирован летальный исход. Из 62 женщин выписаны 54 (87,1 %), в 8 (12,9 %) случаях зарегистрирован летальный исход.

Ряд авторов указывают на высокую летальность и более тяжелое течение COVID-19 при наличии у пациентов коморбидности, в частности СД, ожирения и т. д. Достоверной связи между ишемической болезнью сердца, СД и летальными исходами в нашем исследовании (рис. 9 и табл. 2) выявить не удалось ($p = 0,378$). Однако обращало на себя внимание, что в случае наличия у пациента отмеченной выше сопутствующей патологии летальные исходы регистрировались чаще, что позволяет рассматривать указанную коморбидность как фактор риска тяжелого течения заболевания и неблагоприятного прогноза.

При анализе исходов COVID-19 в зависимости от лабораторных показателей у пациентов при поступлении было выявлено, что в случае летального исхода средние значения таких показателей, как СРБ, ферритин, АСТ, D-димер и нейтрофилы, были достоверно выше нормы,

а количество лимфоцитов и тромбоцитов оказалось достоверно ниже нормальных значений (табл. 3). Исходя из полученных результатов, указанные показатели можно рассматривать как предикторы неблагоприятного исхода.

Анализ исходов заболевания в зависимости от результатов пульсоксиметрии (S_pO_2) позволил установить, что у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания при поступлении были достоверно более низкие значения S_pO_2 , чем у выздоровевших пациентов (табл. 4), поэтому указанный показатель можно также использовать в качестве предиктора неблагоприятного исхода.

При анализе исходов заболевания в зависимости от степени поражения легких, определенной по результатам КТ, выявлена связь между тяжестью КТ-картины и исходом заболевания (χ^2 Пирсона — $p = 0,00007$). Так, все пациенты с минимальными изменениями в легких при КТ (КТ-1) выздоровели, но по мере нарастания объема и распространенности поражения легких доля пациентов с неблагоприятным исходом прогрессивно увеличивалась, и в случаях

Таблица 4 / Table 4

Средние значения S_pO_2 при различных исходах госпитализации
Average S_pO_2 values for different hospitalization outcomes

S_pO_2	Среднее значение (выздоровление)	Среднее значение (летальный исход)	t-критерий	p
Начало госпитализации	92,05 ± 4,84	85,1 ± 8,8	5,46293	0,000000
Окончание госпитализации	97,39 ± 1,87	82,4 ± 11,7	12,33664	0,000000

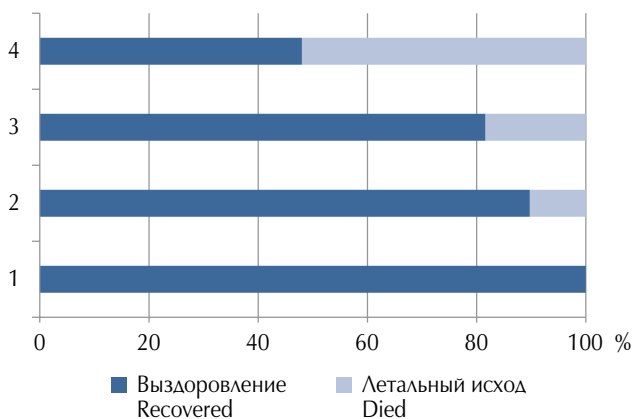


Рис. 10. Исходы заболевания в зависимости от объема поражения легких (по компьютерно-томографическим данным)

Fig. 10. Outcomes of the disease depending on the volume of lung damage (according to CT)

Таблица 5 / Table 5

Анализ исходов госпитализации в зависимости от антибактериальной терапии
Analysis of hospitalization outcomes depending on antibiotic therapy

Антибактериальная терапия		Выздоровление	Летальный исход	Наличие связи
Азитромицин	не назначался	77,5 %	22,5 %	χ^2 Пирсона — $p = 0,65550$; ТКФ $p = 0,41167$
	назначался	80,7 %	19,3 %	
Амоксициллин	не назначался	83,6 %	16,4 %	χ^2 Пирсона — $p = 0,17416$; ТКФ — $p = 0,12672$
	назначался	83,6 %	16,4 %	
Левифлоксацин	не назначался	83,6 %	16,4 %	χ^2 Пирсона $p = 0,03192$; ТКФ — $p = 0,03350$
	назначался	73,8 %	26,2 %	

Примечание. ТКФ — точный критерий Фишера.

Таблица 6 / Table 6

Анализ исходов госпитализации в зависимости от примененных антицитокиновых препаратов
Analysis of hospitalization outcomes depending on the anticytokine drug

Антицитокиновые препараты		Выздоровление	Летальный исход	Наличие связи
АЦП	не назначался	72,50 %	27,50 %	χ^2 Пирсона — $p = 0,01909$; ТКФ — $p = 0,01464$
	назначался	89,80 %	10,20 %	
Барцитиниб	не назначался	75,89 %	24,11 %	χ^2 Пирсона — $p = 0,02281$; ТКФ — $p = 0,01355$
	назначался	100,00 %	0,00 %	
Сарилумаб	не назначался	77,23 %	22,77 %	χ^2 Пирсона — $p = 0,954$; ТКФ — $p = 0,435$
	назначался	85,71 %	14,29 %	

Примечание. АЦП — антицитокиновые препараты; ТКФ — точный критерий Фишера.

субтотального поражения легких (КТ-4) летальность составила 52 %. Полученные результаты (рис. 10) позволяют считать, что тяжесть поражения легких по КТ-данным является важнейшим предиктором неблагоприятного исхода COVID-19.

На следующем этапе исследования были проанализированы исходы заболевания в зависимости от антибактериальной терапии (табл. 5). Число летальных исходов было достоверно больше в группе пациентов, получавших левофлоксацин ($p = 0,03192$). Однако для подтверждения данного факта необходимо проведение более детального исследования влияния на летальность в этой группе пациентов таких факторов риска, как возраст, патология сердечно-сосудистой системы, СД и др.

Изучение исходов COVID-19 в зависимости от варианта АЦП позволило установить,

Таблица 7 / Table 7

Количество случаев назначения антицитокиновых препаратов в зависимости от тяжести заболевания по компьютерно-томографическим данным

The number of cases of prescribing an anticytokine drug depending on the severity of the disease according to CT data

Антицитокиновые препараты		Объем поражения по компьютерной томографии				Всего
		1	2	3	4	
Барицитиниб	количество	1	6	10	0	17
	доля в АЦП, %	5,9	35,3	58,8	0,0	100,0
Сарилумаб	количество	1	7	12	8	28
	доля в АЦП, %	3,6	25,0	42,9	28,6	100,0

Примечание. АЦП — антицитокиновые препараты.

что терапия с применением АЦП достоверно сопровождалась снижением летальности. Так, назначение 17 пациентам барицитиниба привело к их выздоровлению в 100 % случаев, хотя введение больным такого мощного ингибитора ИЛ-6, как сарилумаб, не исключило фатального исхода у 14,29 % обследованных (табл. 6).

В табл. 7 представлена статистика назначения разных видов АЦП при различных объемах поражения легких. Барицитиниб применяли в более легких случаях (КТ-1-3), в то время как доля пациентов с КТ-3-4, которым вводили сарилумаб, составила 71,5 %.

Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования эффективности различных АЦП в зависимости от сроков заболевания, длительности проявлений «цитокинового шторма», исходных характеристик соматического статуса пациентов, а также выбора доз и схем назначения АЦП.

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать ряд выводов, которые можно считать предварительными.

Во-первых, летальные исходы достоверно чаще развивались среди пациентов старших возрастных групп и лиц мужского пола.

Во-вторых, при наличии у пациентов с COVID-19 ряда заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ожирение) показатель летальности увеличивался, что позволяет считать коморбидность фактором риска тяжелого течения и неблагоприятного прогноза COVID-19. При этом рассмотренные сопутствующие заболевания в общей группе обследованных достоверно не влияли на исходы COVID-19, что может быть связано с небольшой выборкой пациентов, включенных в анализ.

В-третьих, предикторами неблагоприятного исхода могут выступать низкие значения сатурации, наличие дыхательной недостаточности, большой объем поражения легочной ткани по КТ-данным (КТ-3-4) при поступлении в стационар, высокие значения СРБ, ферритина, АСТ, D-димера, нейтрофилез, лимфопения, тромбоцитопения. Благоприятным предиктором исхода заболевания можно считать использование АЦП, что указывает на возможность более широкого применения антицитокиновой терапии в комплексном лечении пневмонии, вызванной COVID-19, средней и среднетяжелой степеней тяжести.

Данное исследование позволяет не только предварительно оценить особенности течения и эффективность комплексной терапии при COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями, но и открывает перспективы для более детального поиска эффективных предикторов течения и исходов, разработки лечебно-диагностических алгоритмов, а также для рационального применения существующих и инновационных антицитокиновых препаратов у пациентов данной категории.

Литература

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
2. Simmonds P. Rampant C → U hypermutation in the genomes of SARS-CoV-2 and other Coronaviruses: causes and consequences for their short-and long-term evolutionary trajectories. *mSphere.* 2020;5(3):e00408-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00408-20>.
3. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., и др. Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации // Профи-

- лактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – № 3-2. – С. 120–152. [Drapkina OM, Mayev IV, Bakulin IG, et al. Diseases of the digestive organs in the context of a new coronavirus infection pandemic (COVID-19). Interim guidelines. *The Russian journal of Preventive medicine*. 2020;23(3-2):120-152. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/profmed202023032120>.
4. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.
 5. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
 6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
 7. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(5):846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
 8. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):529. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4).
 9. CDC Covid-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12 March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343-346. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>.
 10. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
 11. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):1-11. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
 12. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *JAMA Intern Med*. 2020;18(4):844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
 13. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
 14. Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>.
 15. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship “diamond princess” with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2). <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200110>. Published Online: Mar 17, 2020.
 16. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность // Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 691–749. [Avdeyev SN. Dykhatel'naya nedostatochnost'. In: Pul'monologiya: natsional'noye rukovodstvo. Ed. by A.G. Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. P. 691-749. (In Russ.)]
 17. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7.0 (03.06.2020). [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Version 7.0 (03.06.2020). (In Russ.)]. Доступно по: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. Ссылка активна на 11.06.2020.

◆ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Мария Игоревна Скалинская / Mariya I. Skalinskaya

Тел. / Tel.: +79616070185

<https://orcid.org/0000-0003-0769-8176>

E-mail: mskalinskaya@yahoo.com