

УДК 616.988.578.834.1-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD635932>

Клинико-лабораторная характеристика больных тяжелыми формами COVID-19 на фоне генно-инженерной терапии

А.В. Рогожкина¹, М.Н. Погромская^{1, 2}, Е.С. Романова^{1, 2}, Г.Ю. Старцева^{1, 2}, О.М. Филипович^{1, 2}, М.В. Клур¹, В.М. Антонов¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

² Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Одной из причин повышения риска смертельного исхода является развитие цитокинового шторма — гиперергического иммунного ответа, характеризующегося избытком цитокинов. Несмотря на использование биологической терапии, летальность от тяжелых форм COVID-19 по-прежнему остается довольно высокой.

Цель — проанализировать и оценить клинико-лабораторные показатели больных тяжелыми формами COVID-19, получавших биологическую терапию.

Материалы и методы. Для формирования выборки использован кластерный метод: в качестве кластеров выбраны тяжелое течение основного заболевания и терапия биологическими препаратами. В исследование включены 65 пациентов разделенных на две группы в зависимости от исхода заболевания: в группе 1 — 34 больных с благоприятным исходом основного заболевания, в группе 2 — 31 больной с летальным исходом.

Результаты. Группы значительно различались по возрасту ($p = 0,01$). У умерших пациентов отмечено большее количество сопутствующих заболеваний согласно индексу коморбидности Charlson ($p = 0,00009$) и шкале коморбидности (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, CIRS-G; $p = 0,000003$). По количеству дней с момента начала заболевания до назначения биологической терапии группы значительно различались ($p = 0,02$). На этапе терапии биологическими препаратами имело место ее более позднее начало в группе 2 (умерших пациентов), что способствовало сохранению высокой концентрации острофазовых белков.

Заключение. Решающими факторами эффективности терапии генно-инженерными препаратами тяжелых форм COVID-19, протекающих с цитокиновым штормом, являются возраст, наличие и выраженность сопутствующих заболеваний, сроки от начала болезни до госпитализации и биологической терапии.

Ключевые слова: COVID-19; тяжелое течение; биологическая терапия; генно-инженерная терапия; благоприятный исход; коморбидность.

Как цитировать

Рогожкина А.В., Погромская М.Н., Романова Е.С., Старцева Г.Ю., Филипович О.М., Клур М.В., Антонов В.М. Клинико-лабораторная характеристика больных тяжелыми формами COVID-19 на фоне генно-инженерной терапии // Российский семейный врач. 2024. Т. 28. № 4. С. 62–71. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD635932>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD635932>

Clinical and laboratory characteristics of patients with severe COVID-19 undergoing gene engineering therapy

Aleksandra V. Rogozhkina¹, Margarita N. Pogromskaya^{1, 2}, Elena S. Romanova^{1, 2}, Galina Yu. Startseva^{1, 2}, Olga M. Filipovich^{1, 2}, Margarita V. Klur¹, Vsevolod M. Antonov¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: One of the primary factors contributing to an increased risk of fatal outcomes in severe COVID-19 cases is the development of a cytokine storm, a hyperimmune response characterized by excessive cytokine release. Despite using biologic therapies, mortality rates in severe COVID-19 cases remain significantly high.

AIM: To analyze and evaluate the clinical and laboratory parameters of patients with severe COVID-19 who received biologic therapy.

MATERIALS AND METHODS: A cluster sampling method was employed, with clusters selected based on the severity of the primary disease and biologic therapy. The study included 65 patients, divided into two groups based on disease outcomes: Group 1 comprised 34 patients with favorable outcomes, while Group 2 included 31 patients with fatal outcomes.

RESULTS: Significant differences were observed between the groups in terms of age ($p = 0.01$). Patients in Group 2 (with fatal outcomes) had a higher burden of co-morbidities, as measured by the Charlson Comorbidity Index ($p = 0.00009$) and the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G; $p = 0.000003$). Additionally, the groups differed significantly in the number of days from disease onset to the initiation of biologic therapy ($p = 0.02$). In Group 2, delayed initiation of biologic therapy was associated with persistently high concentrations of acute-phase proteins.

CONCLUSIONS: Key factors influencing the efficacy of biologic therapy for severe COVID-19 with cytokine storm include patient age, the presence and severity of co-morbidities, and the timing of hospitalization and initiation of biologic therapy.

Keywords: COVID-19; severe course; biological therapy; genetically engineered therapy; favorable outcome; comorbidity.

To cite this article

Rogozhkina AV, Pogromskaya MN, Romanova ES, Startseva GYu, Filipovich OM, Klur MV, Antonov VM. Clinical and laboratory characteristics of patients with severe COVID-19 undergoing gene engineering therapy. *Russian Family Doctor*. 2024;28(4):62–71. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD635932>

ОБОСНОВАНИЕ

В марте 2020 г. мировая система общественного здравоохранения столкнулась с беспрецедентным масштабом распространения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Спустя 3 года пандемии в мире зарегистрировано более 675 млн случаев заражения, из них свыше 6,8 млн неблагоприятных исходов. В России уровень заболеваемости превысил 22 млн случаев более чем 388 тыс. смертельных исходов. В Санкт-Петербурге зарегистрировано свыше 1,1 млн заболевших и более 30 тыс. смертей.

По данным исследования, проведенного в Китае, тяжелые формы COVID-19 развиваются в 5–14 % случаев [1].

Основными факторами высокого риска ее тяжелого течения являются старший и пожилой возраст, а также сопутствующая патология (сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, сахарный диабет, ожирение, заболевания легких). У лиц, находящихся в группе риска тяжелого течения COVID-19, чаще развиваются осложнения и выше вероятность раннего летального исхода [2].

Одной из причин тяжелого течения COVID-19 является развитие цитокинового шторма, повышающего риск смертельного исхода [3]. Цитокиновый шторм — это гиперергический иммунный ответ, характеризующийся избытком цитокинов [интерлейкинов-1, 6 (ИЛ-1, -6), фактора некроза опухоли альфа, интерферона и др.], приводящих к гипервоспалению и повреждению жизненно важных органов и систем. Наиболее значимым патогенетическим звеном является активация альвеолярных макрофагов с выбросом провоспалительных цитокинов, стимулирующих перемещение моноцитов и нейтрофилов из крови через эндотелий в альвеолы, следствием чего являются дестабилизация межклеточных взаимодействий эндотелиальных клеток, увеличение сосудистой проницаемости, изменения процессов вентиляции и перфузии с накоплением жидкости в альвеолах. На фоне этого развивается первичная гипоксемия и нарушение вентиляционной функции, создается благоприятная среда для размножения анаэробной микрофлоры и присоединения вторичной бактериальной инфекции. Острый респираторный дистресс-синдром, приводящий к низкому уровню насыщения кислородом, является одной из причин смерти при COVID-19. Хотя точный механизм острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19 до конца не ясен, избыточную выработку провоспалительных цитокинов считают одним из ведущих факторов его развития [4]. Исследование с анализом профилей цитокинов у пациентов с COVID-19 показало, что цитокиновый шторм напрямую коррелирует с повреждением легких, полиорганной недостаточностью и неблагоприятным прогнозом тяжелого течения COVID-19 [5].

Провоспалительные цитокины увеличивают срок жизни нейтрофилов и способствуют их миграции через стенки кровеносных сосудов, образуя внеклеточные

нейтрофильные ловушки, вызывающие повреждение внутренних органов [3]. Образование внеклеточных нейтрофильных ловушек сопровождается массовым выбросом в кровяное русло гистонов и сериновых протеаз, повреждающих клетки сосудов и других тканей [6]. Это индуцирует выделение тканевого тромбопластина и других факторов свертывания крови, приводящих к тромбозу сосудов поврежденных тканей и органов, а при значительном повреждении — к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [3]. В свою очередь активация факторов свертывания крови стимулирует эндотелиальные клетки кровеносных сосудов и циркулирующие моноциты к дополнительной продукции ИЛ-6 [7]. Таким образом, гиперцитокинемия приобретает системный характер и приводит к развитию полиорганной недостаточности со стороны печени, почек, сердца [8].

До сих пор не ясно, результатом чего является цитокиновый шторм: аномального врожденного или адаптивного иммунитета. Одной из причин гиперцитокинемии является генетически обусловленный дефект продукции и функции перфорина в Т-клетках, приводящий к избыточной продукции интерферона гамма, стимулирующий выделение макрофагами ИЛ-1, -6, -8, фактора некроза опухоли альфа.

Кроме того, по мнению некоторых авторов, локусы главного комплекса гистосовместимости являются определяющими для генетической предрасположенности к инфекционным заболеваниям [9]. Так, носители некоторых аллелей могут быть отнесены к особо уязвимым группам с развитием тяжелых клинических проявлений заболевания [10].

Известно, что провоспалительные цитокины индуцибельны, то есть не определяемы в крови в норме. Соответственно, определение концентрации цитокинов, раннее выявление цитокинового шторма и своевременная противовоспалительная терапия имеют решающее значение для исхода COVID-19. Поскольку повышение уровня ИЛ-6 ассоциировано с высокой смертностью [3], для терапии тяжелых форм COVID-19 применяют препараты из группы антагонистов рецепторов ИЛ-6 и группы блокаторов ИЛ-6.

Наряду с генно-инженерными препаратами, в качестве патогенетической терапии применяют глюкокортикоиды, а также препараты для коррекции коагулопатии. В качестве этиотропной терапии используют противовирусные препараты для подавления репликации SARS-CoV-2.

На сегодняшний день гиперцитокинемия встречается у 10–15 % больных тяжелыми формами COVID-19. Несмотря на использование биологической терапии, направленной на основное звено патогенеза, летальность от тяжелых форм COVID-19, протекающих с синдромом цитокинового шторма, по-прежнему остается довольно высокой.

Цель — проанализировать и оценить клинико-лабораторные показатели больных тяжелыми формами COVID-19, получавших биологическую терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина проведено ретроспективное исследование с включением больных с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован» (U07.1). Для формирования выборки использован кластерный метод: в качестве кластеров выбраны тяжелое течение основного заболевания и терапия биологическими препаратами. Из генеральной совокупности пациентов, поступивших на лечение в июне 2021 г., случайным образом отобраны 65 человек. Диагноз подтвержден обнаружением в мазке из носоглотки РНК вируса SARS-Cov-2 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот у всех больных.

Критерии включения в исследование: верификация вируса SARS-Cov-2, тяжелое и крайне тяжелое течение основного заболевания (COVID-19), терапия биологическими препаратами из группы антагонистов рецепторов ИЛ-6 и группы блокаторов ИЛ-6.

В медицинских картах пациентов изучены анамnestические данные (сроки госпитализации, длительность заболевания), оценены сопутствующая патология [по индексу коморбидности Charlson и Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)] и тяжесть состояния пациента по National Early Warning Score (NEWS), проанализированы данные лабораторных (клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы) и инструментальных (рентгенограммы органов грудной клетки, компьютерной томограммы органов грудной клетки) исследований. В качестве точек сравнения лабораторных показателей взяты три результата исследований: при поступлении, после применения биологической терапии, перед выпиской / летальным исходом. Проанализированы данные о поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и применении респираторной поддержки (инсуффляции кислородом, высокопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких, искусственной вентиляции легких). В ходе исследования пациенты разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания: в группе 1 — 34 больных с благоприятным исходом основного заболевания, в группе 2 — 31 больной с летальным исходом.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 10.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения и медианы, качественные — в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения параметрических данных использован *t*-критерий Стьюдента, для непараметрических — *U*-тест Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе 1 (с благоприятным исходом) было 11 (32,4 %) мужчин и 23 (67,6 %) женщины, в группе 2 (с летальным исходом) — 18 (58,1 %) мужчин и 13 (41,9 %)

женщин. Группы значительно различались по возрасту: средний возраст в группе 1 составил $49,8 \pm 16,3$, в группе 2 — $60,7 \pm 17,9$ ($p = 0,01$).

Длительность заболевания в группе 1 составила $29,2 \pm 9,3$ дня, пациенты были госпитализированы в стационар через $6,3 \pm 2,9$ дня после начала заболевания, пребывание в стационаре составило $22,9 \pm 9,9$ койко-дня. В группе 2 заболевание длилось $23,19 \pm 8,2$ дня, пациенты были госпитализированы через $8,2 \pm 4,9$ дня с момента начала заболевания, госпитализация длилась $14,9 \pm 8,8$ койко-дня.

Из всей выборки у 21 (32,3 %) пациента не наблюдали сопутствующих заболеваний: 18 (52,9 %) пациентов без сопутствующей патологии находились в группе 1, 3 (9,7 %) — в группе 2. У остальных 44 (67,7 %) пациентов отмечены неблагоприятный преморбидный фон с преобладанием сердечно-сосудистых заболеваний (таких как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), а также сахарный диабет 2-го типа и ожирение. Значительно реже встречались хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, заболевания гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта. У умерших пациентов обнаружено большее количество сопутствующих заболеваний: средний индекс коморбидности Charlson составил $1,4 \pm 2,1$, и $4,4 \pm 3,5$ в группах 1 и 2 соответственно ($p = 0,00009$), средняя сумма баллов по шкале коморбидности CIRS-G составила $4,6 \pm 2,5$ и $8,5 \pm 3,6$ в группах 1 и 2 соответственно ($p = 0,000003$).

При поступлении оценивали тяжесть состояния пациентов по NEWS. Данная шкала включает частоту дыхания, сатурацию, температуру тела, систолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений и уровень сознания, а также отражает степень риска развития критических состояний пациентов: низкую, среднюю или высокую. В группе 1 у 17 (50,0 %) пациентов выявлен низкий риск, у 10 (29,4 %) — средний, у 7 (20,6 %) — высокий. В группе 2 соотношение было следующим: у 11 (35,5 %) человек отмечен низкий, у 9 (29,0 %) — средний, у остальных 11 (35,5 %) — высокий риск развития тяжелого состояния.

Первой точкой сравнения групп являлись лабораторные исследования при поступлении. Результаты сравнения лабораторных показателей в группах представлены в табл. 1.

При поступлении показатель насыщения крови кислородом составлял 92 % и менее у 16 (47,0 %) пациентов из группы 1 и 19 (61,3 %) из группы 2. По результатам рентгенографии органов грудной клетки поражение более 50 % легких встречалось у 9 (26,5 %) и 17 (54,8 %) пациентов групп 1 и 2 соответственно.

При выявлении клинко-лабораторных показателей синдрома цитокинового шторма всем пациентам была назначена патогенетическая биологическая терапия генно-инженерными препаратами. Распределение

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентов при поступлении**Table 1.** Laboratory indicators of patients at admission

Лабораторный показатель	Группа 1	Группа 2	Значение <i>p</i>
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$6,8 \pm 3,6$	$7,6 \pm 4,0$	$p > 0,05$
Абсолютное число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	$5,4 \pm 3,5$	$6,3 \pm 4,0$	$p > 0,05$
Абсолютное число лимфоцитов, $\times 10^6/\text{л}$	$0,98 \pm 0,4$	$0,8 \pm 4,1$	$p > 0,05$
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	$349,6 \pm 117,3$	$423,1 \pm 152,3$	$p = 0,035$
С-реактивный белок, мг/л	$79,8 \pm 74,7$	$93,8 \pm 73,4$	$p > 0,05$
Ферритин, мкг/л	$431,6 \pm 320,3$	$946,8 \pm 674,6$	$p = 0,002$
Интерлейкин-6, пг/мл	$42,7 \pm 59,6$	$56,1 \pm 78,7$	$p > 0,05$
Д-димер, нг/мл	$0,78 \pm 1,4$	$1,03 \pm 1,5$	$p = 0,014$

используемых генно-инженерных препаратов у больных групп 1 и 2 представлено в рис. 1.

Большинство пациентов, как представлено на рис. 1, лечили антагонистами рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумабом, левилимабом), реже — блокаторами ИЛ-6 (олокизумабом). Показанием к назначению последних были патологические изменения в легких, соответствующие КТ1–КТ4, в сочетании с двумя признаками (или более), характеризующими интенсивность воспалительного процесса, высокий уровень ИЛ-6.

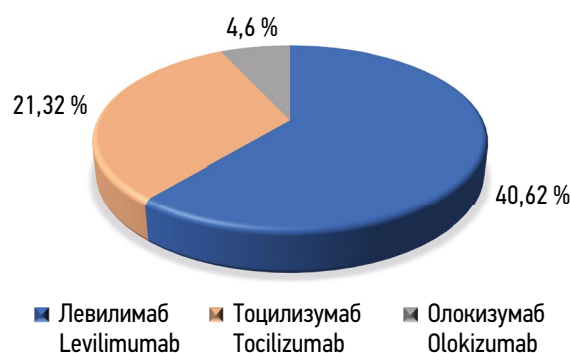
Биологическая терапия в группе 1 назначена пациентам через $8,9 \pm 2,8$ дня после начала заболевания, во группе 2 — через $10,9 \pm 3,9$ дня, то есть на более поздних сроках болезни.

Второй точкой сравнения были лабораторные исследования после применения биологической терапии. Сравнительный анализ основных показателей приведен в табл. 2.

Несмотря на патогенетическую терапию в полном объеме у пациентов обеих групп, тяжесть течения заболевания определяла необходимость продолжения лечения в условиях ОРИТ.

В группе 1 в ОРИТ были переведены 11/34 (32,4 %) пациентов, в среднем через $2,5 \pm 2,8$ дня. При этом 4 (36,4 %) больным потребовалось лечение в ОРИТ с момента поступления в стационар. Длительность пребывания в ОРИТ пациентов из группы 1 составила $3,2 \pm 1,7$ койко-дня.

В группе 2 подавляющее большинство [28 (90,3 %)] пациентов получали лечение в условиях ОРИТ. Перевод осуществляли в среднем через $6,4 \pm 5,6$ дня после начала

**Рис. 1.** Распределение используемых генно-инженерных препаратов у больных групп 1 и 2**Fig. 1.** Distribution of used genetically engineered drugs in patients of groups 1 and 2

стационарного лечения, 4/28 (14,3 %) пациентов госпитализированы в ОРИТ сразу при поступлении.

При сравнении сроков назначения биологической терапии среди пациентов, получавших лечение в ОРИТ, выявлено, что в группе 1 генно-инженерные препараты были назначены в среднем на 3 дня раньше, чем в группе 2 (через $7,1 \pm 2,8$ и $10,7 \pm 3,9$ дня после начала заболевания соответственно).

Госпитализация в ОРИТ была связана с нарастанием симптомов дыхательной недостаточности у абсолютного большинства больных. В случае сатурации ниже 95 % пациентам была показана инсуффляция кислородом. При нарастании симптомов дыхательной недостаточности

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов после биологической терапии**Table 2.** Laboratory parameters of patients after biological therapy

Лабораторный показатель	Группа 1	Группа 2	Значение <i>p</i>
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$10,8 \pm 3,6$	$14,0 \pm 7,2$	$p = 0,03$
Абсолютное число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	$11,5 \pm 15,5$	$12,1 \pm 6,0$	$p > 0,05$
Абсолютное число лимфоцитов, $\times 10^6/\text{л}$	$0,9 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,4$	$p = 0,002$
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	$484,0 \pm 160,4$	$729,4 \pm 292,9$	$p = 0,001$
С-реактивный белок, мг/л	$67,5 \pm 58,4$	$59,7 \pm 43,5$	$p > 0,05$
Ферритин, мкг/л	$853,4 \pm 637,0$	$1353,6 \pm 1079,5$	$p > 0,05$
Интерлейкин-6, пг/мл	$197,5 \pm 179,3$	$224,1 \pm 183,3$	$p > 0,05$
Д-димер, нг/мл	$1,3 \pm 1,5$	$2,9 \pm 3,7$	$p = 0,02$

Таблица 3. Лабораторные показатели пациентов в исходе заболевания**Table 3.** Laboratory indicators of patients in the outcome of the disease

Лабораторный показатель	Группа 1	Группа 2	Значение <i>p</i>
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$9,6 \pm 4,2$	$21,2 \pm 14,4$	$p = 0,000026$
Абсолютное число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	$6,8 \pm 4,0$	$19,1 \pm 13,8$	$p = 0,000001$
Абсолютное число лимфоцитов, $\times 10^6/\text{л}$	$1,9 \pm 0,8$	$0,9 \pm 0,7$	$p = 0,000002$
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	$300,8 \pm 139,3$	$1068,3 \pm 560,0$	$p = 0,000008$
С-реактивный белок, мг/л	$6,4 \pm 13,1$	$78,8 \pm 99,8$	$p = 0,000000$
Ферритин, мкг/л	$650,2 \pm 498,6$	$2376,3 \pm 1748,7$	$p = 0,008629$
Интерлейкин-6, пг/мл	$128,3 \pm 227,4$	$375,3 \pm 292,5$	$p > 0,05$
Д-димер, нг/мл	$0,6 \pm 1,0$	$3,55 \pm 3,5$	$p = 0,000001$

применяли высокопоточную назальную оксигенацию, а в случае ее неэффективности — инвазивную вентиляцию легких. Если и это не помогало, использовали искусственную вентиляцию легких. В группе 1 респираторная поддержка потребовалась 4/11 (36,3 %) пациентам. В группе 2 у 24/28 (85,7 %) пациентов, госпитализированных в ОРИТ, смерть наступила на этапе искусственной вентиляции легких, у 4 (14,3 %) пациентов остановка жизнедеятельности произошла на этапе инвазивной вентиляции легких.

Конечной точкой сравнения являлись результаты гемограммы, биохимических исследований и показателей коагулограммы. Данные представлены в табл. 3.

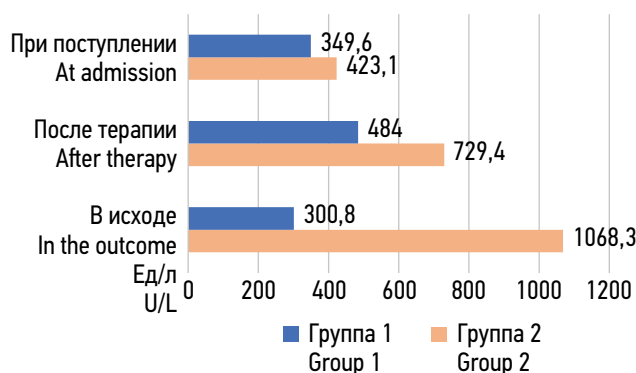
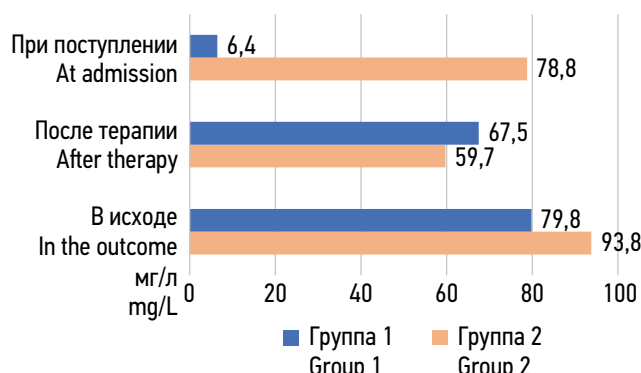
ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные при анализе половозрастной структуры и сопутствующих заболеваний пациентов, соответствуют актуальным представлениям о COVID-19: преобладание лиц мужского пола в структуре летальности подтверждено в ряде исследований [11, 12]. Кроме того, значительное влияние на тяжесть течения и исход заболевания оказывают возраст и коморбидный статус [2].

При статистическом анализе первой точки сравнения в группе 2 выявлены значимые различия в показателях, отражающих интенсивность воспалительного процесса.

ЛДГ, ферритин и Д-димер — прогностические маркеры тяжелого течения и неблагоприятного прогноза [13] у больных COVID-19. При расчете соотношения абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов (НЛС), являющегося индикатором общего воспалительного статуса пациента, выявлено более высокое значение у пациентов группы 2 — 10,3 (медиана 6,4) против с 7,3 (медиана 4,3) у пациентов группы 1. По данным исследований, проведенных в Италии, увеличение НЛС свидетельствует о прогрессировании тяжести заболевания и является фактором риска летального исхода при COVID-19 [14].

Во второй точке сравнения сохраняется значимая разница прогностических маркеров тяжелого течения и неблагоприятного исхода. Повышение уровня лейкоцитов и нейтрофилов по сравнению с показателями при поступлении принято считать косвенным признаком присоединения вторичной инфекции (в том числе вследствие побочного действия генно-инженерных препаратов). Однако осложнения в виде бактериальной инфекции фигурировали в диагнозе лишь у 3 (4,6 %) пациентов. Вместе с тем коэффициент НЛС достигал высоких значений: 7,5 (медиана 4,1) и 22,1 (медиана 14,5) в группах 1 и 2 соответственно. Более высокие показатели коэффициента НЛС предполагают неблагоприятный прогноз у пациентов из группы 2 уже на этапе применения биологической

**Рис. 2.** Динамика изменения уровня лактатдегидрогеназы у пациентов из групп 1 и 2**Fig. 2.** Dynamics of changes in lactate dehydrogenase levels in patients from groups 1 and 2**Рис. 3.** Динамика изменения уровня С-реактивного белка у пациентов из групп 1 и 2**Fig. 3.** Dynamics of changes in the level of C-reactive protein in patients from groups 1 and 2

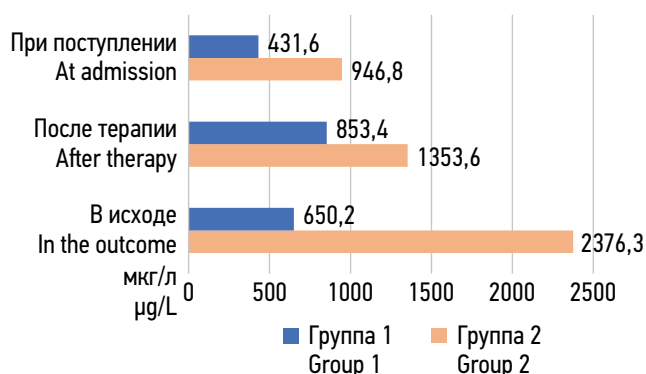


Рис. 4. Динамика изменения уровня ферритина у пациентов из групп 1 и 2

Fig. 4. Dynamics of changes in the level of ferritin in patients from groups 1 and 2

терапии. Отмечены также закономерности, характерные для течения коронавирусной инфекции после лечения генно-инженерными биологическими препаратами: значительное снижение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови в сравнении с показателями при поступлении, у пациентов в обеих группах.

Высокий уровень Д-димера свидетельствует об образовании тромбозов (иммуновоспалительного тромбоза), что является прямым патогенетическим следствием гиперцитокинемии. При гиперцитокинемии имунотромбоз приводит к интенсификации воспаления [3]. С учетом значительно более высоких уровней ИЛ-6 в обеих группах по сравнению с показателями при поступлении можно предположить, что высокий уровень Д-димера является следствием длительной гиперцитокинемии.

Статистическая разница в сроках применения генно-инженерных препаратов (в среднем пациентам группы 1 терапия была назначена на 3 дня раньше, чем в группе 2) позволяет предположить, что более раннее применение патогенетической биологической терапии является одним из решающих моментов в прогнозе исхода COVID-19. По данным японского исследования, при отсутствии немедленного и адекватного терапевтического вмешательства у пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром в результате острого поражения легких с последующей полиорганной недостаточностью и летальным исходом [15]. Вероятно, позднее начало биологической терапии привело к развитию критических состояний у значительного количества пациентов группы 2, что являлось показанием для перевода в ОРИТ.

Предположительно, наиболее значимым фактором, влияющим на развитие осложнений, является выраженность сопутствующей патологии. Однако при использовании индекса Charlson и CIRS-G для сравнения коморбидных статусов пациентов обеих групп, получавших и не получавших лечение в ОРИТ, статистически значимой разницы по сумме баллов не выявлено, что не исключает наличия других факторов, усугубляющих течение COVID-19.

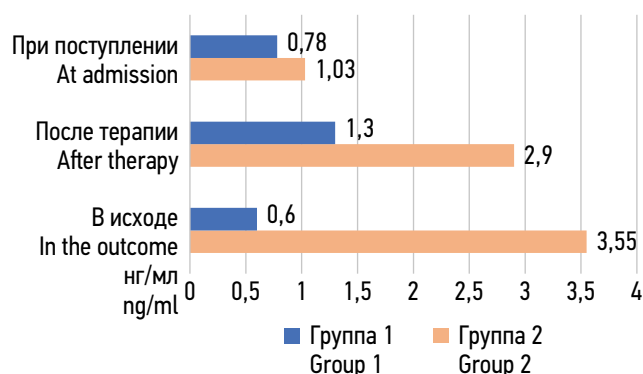


Рис. 5. Динамика изменения уровня Д-димера у пациентов из групп 1 и 2

Fig. 5. Dynamics of changes in the level of D-dimer in patients from groups 1 and 2

В третьей точке сравнения у выживших пациентов (группы 1) наблюдали положительную лабораторную динамику. В рис. 2–5 представлено изменение показателей острофазового С-реактивного белка и маркеров неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов обеих групп во время пребывания в стационаре.

Уровень ферритина, рассмотренного в качестве острофазового белка наряду с С-реактивным белком, может свидетельствовать о деструкции тканей органов [16]. Кроме того, некоторые авторы допускают наличие механизмов взаимосвязи ферритина с цитокинами: цитокины способны индуцировать экспрессию ферритина, но и ферритин также может индуцировать экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов [17]. С учетом высокой концентрации Д-димера можно предположить, что образование тромбозов носит необратимый характер. Согласно исследованиям острый респираторный дистресс-синдром является причиной смерти у подавляющего большинства пациентов [18]. Действительно, по результатам патологоанатомического вскрытия, острый респираторный дистресс-синдром указан как причина смерти у 22 (70,9 %) пациентов группы 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования получены данные о том, что еще на амбулаторном этапе у пациентов из группы с летальным исходом (группы 2), в отличие от показателей у больных группы 1, были более высокие значения лактатдегидрогеназы, ферритина и Д-димера (ранних маркеров высокого риска неблагоприятного течения заболевания), что может быть обусловлено значимыми возрастными различиями и более тяжелым коморбидным статусом. Наряду с вышеперечисленными факторами, на неблагоприятный исход могло влиять и более позднее обращение. На этапе терапии биологическими препаратами имел место более поздний срок ее начала у пациентов из группы с летальным исходом, что способствовало сохранению высокой концентрации острофазовых белков и маркеров

неблагоприятного прогноза, более того, нарастало нейтрофильно-лейкоцитарное соотношение, отражающее воспалительный статус пациентов. Вследствие прогрессирования патогенетических механизмов у пациентов развивались состояния с потребностью респираторной поддержки. В связи с этим значительно большее количество пациентов в группе с летальным исходом, чем выживших пациентов нуждались в переводе в ОРИТ. Результаты лабораторных исследований, полученных в исходе заболевания, в полной мере отражают патогенетически обусловленные состояния в виде тромбоза сосудов, развития бактериальных осложнений, длительной гиперцитокинемии, способствующей дальнейшему нарастанию системного повреждения органов, и проявляющейся высокими уровнями лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, ферритина, нейтрофилов. Таким образом, решающими факторами эффективности терапии генно-инженерными препаратами для успешного лечения тяжелых форм COVID-19, протекающих с цитокиновым штормом, могут быть возраст, сопутствующие заболевания, сроки до госпитализации и начала биологической терапии. Конечно, эти факторы не являются причиной гиперцитокинемии, но критически важны в прогнозировании исхода.

В заключение следует отметить, что тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 с развитием цитокинового шторма наблюдают и у пациентов без сопутствующих заболеваний, молодого и среднего возраста, что подлежит дальнейшему изучению.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu Z., McGoogan J.M. 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. Vol. 323, N 13. P. 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
2. Щербак С.Г., Камилова Т.А., Голота А.С., Вологжанин Д.А. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022. Т. 4, № 1. С. 14–36. EDN: IWIVWC doi: 10.36425/rehab104997
3. Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия // *Иммунология*. 2021. Т. 42, № 2. С. 175–188. EDN: KTUDQQ doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188
4. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
5. 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 Med*. 2020. Vol. 46. P. 1294–1297. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
6. Morris G., Bortolasci C., Puri B.K., et al. Preventing the development of severe COVID-19 by modifying immunothrombosis // *Life Sci*. 2021. Vol. 264. P. 118617. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118617
7. Jayarangaiah A., Kariyanna P.T., Chen X., et al. COVID-19-associated coagulopathy: an exacerbated immunothrombosis response // *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020. Vol. 26. P. 1–11. doi: 10.1177/1076029620943293
8. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., и др. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса // *Медицинская иммунология*. 2001. Т. 3, № 3. С. 415–429. EDN: JUARZX
9. Shi Y., Wang Y., Shao C., et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses // *Cell Death Differ*. 2020. Vol. 27, N 5. P. 1451–1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3
10. Nguyen A., David J.K., Maden S.K., et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. // *J Virol*. 2020. Vol. 94, N 13. P. 1–12. doi: 10.1128/JVI.00510-20
11. Williamson E., Walker A.J., Bhaskaran K., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY // *Nature*. 2020. Vol. 584, N 7821. P. 430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.В. Рогожкина* — концепция и план исследования, сбор и математический анализ данных, написание текста; *М.Н. Погромская* — концепция и план исследования, сбор и математический анализ данных; *О.М. Филипович* — сбор и математический анализ данных; *Е.С. Романова, Г.Ю. Старцева, М.В. Клур, В.М. Антонов* — написание текста.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова (№ 2 от 18.10.2021).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All the authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article as well as read and approved the final version before its publication.

Personal contribution of the authors: *A.V. Rogozhkina* — concept and plan of the study, collection and mathematical analysis of data, text writing; *M.N. Pogromskaya* — concept and plan of the study, collection and mathematical analysis of data; *O.M. Filipovich* — collection and mathematical analysis of data; *A.V. Rogozhkina, E.S. Romanova, G.Yu. Startseva, M.V. Klur, V.M. Antonov* — text writing.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (No. 2 of 18.10.2021).

12. Zhang J., Wang X., Jia X., et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China // *Clin Microbiol Infect.* 2020. Vol. 26. N 6. P. 767–772. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012
13. Воробьева Н.А., Воробьева А.И. Прогностическая значимость Д-димера при COVID-19 // *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2021. Т. 5, № 6. С. 36–42. EDN: AYAAXX doi: 10.26347/1607-2502202105-06036-042
14. Ponti G., Maccaferri M., Ruini C., et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression // *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020. Vol. 57, N 6. P. 389–399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685
15. Ishikawa T. Clinical preparedness for cytokine storm induced by the highly pathogenic H5N1 influenza virus // *J Pharmacogenom Pharmacoproteomics.* 2012. Vol. 3, N 6. P. 1000e131. doi: 10.4172/2153-0645.1000e131

16. Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., и др. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021. Т. 18, № 4. С. 20–28. EDN: VGUGSZ doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28
17. Кузнецов И.А., Потиевская В.И., Качанов И.В., Куралева О.О. Роль ферритина в биологических средах человека // *Современные проблемы науки и образования.* 2017. № 5. С. 206. EDN: ZQNIGV
18. Антошкин О.Н., Воронникова Т.В. Анализ осложнений от коронавирусной инфекции COVID-19 по данным патологоанатомических исследований // *Вестник ВолГМУ.* 2021. Т. 78, № 2. С. 156–159. EDN: FTGALT doi: 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-156-159

REFERENCES

1. Wu Z, McGoogan JM. 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. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
2. Shherbak SG, Kamilova TA, Golota AS, Vologzhanin DA. Risk factors for severe course and lethal outcome of COVID-19. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation.* 2022;4(1):14–36. EDN: IWIVWC doi: 10.36425/rehab104997
3. Potapnev MP. Cytokine storm: causes and consequences. *Immunologiya.* 2021;42(2):175–188. EDN: KTUDQQ doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
5. 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 Med.* 2020;46:1294–1297. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
6. Morris G, Bortolasci C, Puri BK, et al. Preventing the development of severe COVID-19 by modifying immunothrombosis. *Life Sci.* 2021;264:118617. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118617
7. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, et al. COVID-19-associated coagulopathy: an exacerbated immunothrombosis response. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1–11. doi: 10.1177/1076029620943293
8. Chernyh ER, Leplina OJu, Tihonova MA, et al. Cytokine balance in the pathogenesis of systemic inflammatory response: a new target for immunotherapeutic interventions in the treatment of sepsis. *Medical Immunology.* 2001;3(3):415–429. (In Russ.). EDN: JUARZX
9. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451–1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3
10. Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol.* 2020;94(13):1–12. doi: 10.1128/JVI.00510-20
11. Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
12. Zhang J, Wang X, Jia X, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(6):767–772. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012
13. Vorob'eva NA, Vorob'eva AI. Predictive value of D-dimer in COVID-19. *Health care Standardization Problems.* 2021;5(6):36–42. EDN: AYAAXX doi: 10.26347/1607-2502202105-06036-042
14. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):389–399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685
15. Ishikawa T. Clinical preparedness for cytokine storm induced by the highly pathogenic H5N1 influenza virus. *J Pharmacogenom Pharmacoproteomics.* 2012;3(6):1000e131. doi: 10.4172/2153-0645.1000e131
16. Polushin JuS, Shlyk IV, Gavrilova EG, et al. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation.* 2021;18(4):20–28. EDN: VGUGSZ doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28
17. Kuznecov IA, Potievskaja VI, Kachanov IV, Kuraleva OO. Ferritin's role in biological circles of the person. *Modern problems of science and education.* 2017;(5):206. EDN: ZQNIGV
18. Antoshkin ON, Vorotnikova TV. Analysis of complications from coronavirus infection COVID-19 according to pathoanatomical studies. *Journal of Volgograd state medical university.* 2021;78(2):156–159. EDN: FTGALT doi: 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-156-159

ОБ АВТОРАХ

* **Александра Витальевна Рогожкина;**

адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;
ORCID: 0000-0003-4423-7408;
eLibrary SPIN: 4984-6618;
e-mail: gostevaaleksandra@gmail.com

AUTHORS INFO

* **Aleksandra V. Rogozhkina, MD;**

address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: 0000-0003-4423-7408;
eLibrary SPIN: 4984-6618;
e-mail: gostevaaleksandra@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Маргарита Николаевна Погромская,

канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-8072-6589;
e-mail: M.Pogromskaya@szgmu.ru

Елена Сергеевна Романова, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-9887-8561;
eLibrary SPIN: 9435-6838;
e-mail: E.Romanova@szgmu.ru

Галина Юрьевна Старцева,

канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-3660-2666;
eLibrary SPIN: 8392-2950;
e-mail: star661@rambler.ru

Ольга Михайловна Филипович;

ORCID: 0000-0001-9569-6941;
eLibrary SPIN: 3667-8214;
e-mail: filipowitch.olga@yandex.ru

Маргарита Вилленовна Клур, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0009-0006-6222-2452;
e-mail: rita-med@mail.ru

Всеволод Михайлович Антонов,

канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0009-0002-3172-7926;
eLibrary SPIN: 9925-2139;
e-mail: Vsevolod.Antonov@szgmu.ru

AUTHORS INFO

Margarita N. Pogromskaya,

MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-8072-6589;
e-mail: M.Pogromskaya@szgmu.ru

Elena S. Romanova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0002-9887-8561;
eLibrary SPIN: 9435-6838;
e-mail: E.Romanova@szgmu.ru

Galina Yu. Startseva,

MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-3660-2666;
eLibrary SPIN: 8392-2950;
e-mail: star661@rambler.ru

Olga M. Filipovich, MD;

ORCID: 0000-0001-9569-6941;
eLibrary SPIN: 3667-8214;
e-mail: filipowitch.olga@yandex.ru

Margarita V. Klur, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;

ORCID: 0009-0006-6222-2452;
e-mail: rita-med@mail.ru

Vsevolod M. Antonov,

MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0009-0002-3172-7926;
eLibrary SPIN: 9925-2139;
e-mail: Vsevolod.Antonov@szgmu.ru