

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

新冠病毒感染的临床病程、治疗效果和疗效: 初步分析

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

◆ **研究现实性。**为了核实新的冠状病毒感染 (COVID-19), 有必要根据临床、实验室和仪器数据, 制定明确的诊断和治疗患者的算法, 在某些情况下, 要及时做出明智的决定, 优化管理策略, 并开出主动的抗炎治疗处方, 直到有一个完整的危及生命的临床情况出现。

本研究的目的是分析新冠病毒感染的病程和结果取决于患者的初始特征和治疗方案。

材料与方法。采用随机抽样的方法, 对North-Western State Medical University named after Mechnikov新冠病毒感染治疗中心收治的129人的病史进行了初步分析。住院患者中, 男性为67例 (51.9%), 平均年龄为 57.9 ± 16.4 岁; 女性为62例 (48.1%), 平均年龄为 60.2 ± 13.6 岁。所有患者均接受标准的临床、实验室和仪器检查, 测定饱和指标 (S_pO_2)、细胞因子风暴标志物 (C-反应蛋白、铁蛋白、天冬氨酸转氨酶、d二聚体、纤维蛋白原、淋巴细胞) 含量, 并行肺CT扫描。治疗的有效性和安全性通过结果 (康复、死亡) 以及治疗期间不良事件的存在来评估。使用Statistica 12 for Windows软件包对研究结果进行统计处理。用学生的t标准 ($t > 2$, $p < 0.05$) 评估两个相对值之间的信度。

结果。死亡结果在老年和男性患者中明显较多。在入院的患者中, 伴随疾病如肥胖、糖尿病和心血管疾病的存在与更频繁的死亡有关, 这使得我们认为共病是COVID-19严重病程和不良预后的一个危险因素。但是, 一般来说, 无法确定COVID-19患者和这些共病形式与无共病患者的预后显著差异, 这可能是由于患者样本不足所致。

不良结局的预测因素有低饱和值、呼吸衰竭、入院时肺组织明显损伤 (CT-3-4), 以及C-反应蛋白、铁蛋白、天冬氨酸转氨酶、d二聚体、中性粒细胞增多、淋巴细胞减少和血小板减少高值。在综合治疗中使用抗细胞因子药物可以被认为是预后的良好预测因子。通过这些研究资料, 我们不仅可以对COVID-19共病患者使用抗细胞因子药物进行复杂治疗的病程特征和疗效进行预评估, 而且可以开发治疗和诊断算法。

◆ **关键词:** 新型冠状病毒感染; SARS-CoV-2; COVID-19; 合并症; 细胞因子风暴; 细胞因子类药物; 治疗的有效性。

♦ **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.

绪论

新型冠状病毒感染（COVID-19）的迅速蔓延正在世界各地造成前所未有的卫生挑战。这不仅与感染本身有关，还与医疗部门需要紧急重组、缺乏有效的抗病毒药物、需要及时使用药物阻止细胞因子风暴、以及对伴随病理的有效治疗有关。

由新型冠状病毒SARS-CoV-2引发的2019年新冠病毒疫情，迅速发展为1000多万人感染的大流行（截至2020年6月17日，官方统计人数为7941791人），数十亿人被迫采取特殊防控措施。在某些情况下，COVID-19感染的特征是发展成各种危及

生命的情况（肺炎、严重急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、败血症）[1]。

*Coronaviridae*是一类含有RNA的病毒，可导致轻度急性呼吸道感染和严重急性呼吸道综合征。已知有四种冠状病毒（HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63和HCoV-HKU1）在人群中持续存在，造成急性呼吸道病毒感染和轻度至中度的上呼吸道损害。SARS-CoV-2是一种含有RNA的单链病毒，被认为是蝙蝠冠状病毒和未知冠状病毒之间的重组体[2]。

SARS-CoV-2的出入口是上呼吸道的上皮细胞、胃肠的上皮细胞，病毒随后进入呼

吸系统、心脏、食道、肾脏、膀胱、回肠和中枢神经系统的靶细胞，这些靶细胞具有血管紧张素转换酶II型受体。COVID-19主要是呼吸道感染，80%的病例为急性呼吸道感染病毒感染的轻度形式。然而，大量资料表明，这种病理形式应视为影响心血管、呼吸、胃肠、神经、造血和免疫系统的全身性疾病[3-5]。

COVID-19患者中有相当一部分出现严重的呼吸衰竭，其主要发病机制为炎性水肿，导致不同程度的肺不张，破坏呼吸灌注关系，形成肺内分流。此外，还可能出现肺微血栓，导致心脏病发作和无效通气[5, 6]。

COVID-19之所以危险，还因为在大流行期间，慢性躯体疾病造成的死亡率显著增加，特别是在共病患者组中。最严重的表现形式为下呼吸道病变、肺炎、急性呼吸衰竭、ARDS（急性呼吸窘迫症候群）、脓毒症或脓毒症休克快速进展的老年患者[5-8]。例如，美国疾病控制和预防中心（The Centers for Disease Control and Prevention）的流行病学家分析了美国4226例COVID-19病例，分析了住院、在重症监护病房和死亡等显著结果。年龄（特别是 ≥ 60 岁）对死亡率有显著影响[9]。

在心血管疾病中，主要是动脉高血压（约15%）、心肌炎（约10%）和冠心病（约2.5%）。COVID-19和心血管疾病患者更容易发展为严重的ARDS（急性呼吸窘迫症候群）和死亡[4, 7]。

糖尿病（DM）被认为是恶化COVID-19严重形式的病程和发展以及增加死亡的一个危险因素。根据各种来源，患严重的风险形式范围从16.2%到9.2，取决于年龄（最高的风险是老年患者），其他疾病的存在（伴随严重的慢性心肺疾病患者）和血糖控制（控制差的风险很，长期的

糖尿病、血管并发症）。糖尿病时，尤其是血管并发症，肾脏和心脏并发症的风险增加[5-7]。

SARS-CoV-2感染的典型症状是发热和呼吸道症状。然而，许多被感染的人也被诊断为胃肠疾病，如腹泻、呕吐和腹痛。SARS-CoV-2 RNA可在直肠刮屑和涂片中发现，也可在一些患者的粪便样本中发现[6, 7]。

除胃肠道症状外，COVID-19患者还可能出现溶细胞综合征症状，提示肝损伤。14-53%的患者在发病期间发现丙氨酸转氨酶（ALT）和天门冬氨酸转氨酶（AST）活性较高，而胆红素水平略有升高。肝损伤的机制尚不完全清楚，但有一种假设认为SARS-CoV-2病毒对肝细胞有直接的细胞病理作用，鉴于该病毒可通过血管紧张素转换酶II型受体与胆管细胞和肝细胞结合，导致肝细胞损伤。此外，肝损伤的原因可能是作为全身炎症反应一部分的免疫炎症，特别是在细胞因子风暴的情况下，以及由于使用具有潜在肝毒性的药物而引起的药物性肝损伤[3, 8]。

已知，COVID-19在有严重共病的老年患者中最为严重，但没有慢性疾病的年轻人也可能经历潜在的致命并发症，如闪电性心肌炎和弥散性血管内凝血功能障碍（DIC综合症）[8-10]。

提示多器官衰竭的机制是多因素的，包括在微循环和大循环通道中高凝并形成血块。DIC的发展是死亡的一个严重预测因素（在有致命结局的患者中，71.4%的患者发生DIC，0.6%的幸存者发生DIC综合症）[11, 12]。

COVID-19的主要致病特征之一是严重ARDS引起的强烈炎症反应，在最严重的病例中出现免疫反应紊乱（细胞因子释放综合征，细胞因子风暴综合征）[13]。

因此，一项对COVID-19感染并发急性呼吸衰竭患者的病理研究显示，不仅激活了细胞毒性T淋巴细胞，还通过白细胞介素-6（IL-6）的高产量刺激了体液免疫系统。因此，抑制IL-6以及Janus激酶系统（JAK）可能是治疗重症COVID-19患者的有效方法。然而，需要随机试验来证实这个假设[14]。

目前，结合实际临床资料，COVID-19病程的性别、年龄、是否存在多种伴随疾病等特点存在诸多问题，以及根据临床和实验室资料选择最有效的治疗方法，对肺损害的CT图像进行分析。同样重要的是寻找COVID-19在共病患者中最具信息性的预测标志物。因此，进一步研究COVID-19的筛查、预防、诊断、临床表现和治疗特点是必要的。

本研究的目的是根据患者特征、临床、实验室、仪器数据和治疗选择，分析一种新型冠状病毒感染的病程、治疗效果和结局。

材料与方法

采用随机抽样方法对2020年5月5日至2020年1月1日在COVID中心住院的确诊新冠病毒感染患者的病史进行初步分析。平均年龄 59.0 ± 15.1 岁。129例纳入研究的患者中，男性为67例（51.9%），平均年龄为 57.9 ± 16.4 岁；女性为62例（48.1%），平均年龄为 60.2 ± 13.6 岁（年龄差异不可靠）。所有患者都在以North-Western State Medical University named after Mechnikov在彼得大诊所的基础上（Peter the Great clinic）新冠病毒感染患者治疗中心住院（重新设计了264张床位，包括24个重症监护室）。

所有患者在住院期间均行肺部多螺旋CT检查。使用经验视觉量表评估疑似/

已知COVID-19相关性肺炎患者肺损伤的严重程度（体积、面积、程度），通过确定双肺压实肺组织的大约体积[15]：

- 无特征表现-CT-0；
- 最小体积/患病率<肺体积-CT-1的25%；
- 平均容积/发病率-肺容积-CT-2的25—50%；
- 显著容积/患病率50—75%肺容积-CT-3；
- 小计容积/患病率>肺容积-CT-4的75%。

所有患者入院时均行脉搏氧饱和度测定和动态氧饱和度测定，以检测呼吸衰竭和评估低氧血症的严重程度。对有急性呼吸衰竭征象的患者（根据脉搏血氧仪， S_pO_2 小于90%），另外还通过测定 p_aO_2 ， p_aCO_2 检测动脉血气体成分[16, 17]。

标准的临床检查包括临床血检、尿常规检查、血检以确定C反应蛋白（CRP）、肌酸酐、尿素、葡萄糖、总蛋白、铁蛋白、肌钙蛋白、d二聚体、AST、ALT活性水平，并评估凝血图和心电图。

治疗的有效性通过结果（恢复、死亡）以及治疗期间登记不良事件的存在来评估。

使用Statistica 12 for Windows应用软件包对研究结果进行统计处理，评价定量指标的分布是否符合正态规律，确定平均值、均方偏差、变异范围、最大值和最小值。采用皮尔逊 χ^2 准则对定性特征之间的关系进行了研究。如果违反了预期频率的假设（如果在 2×2 表中至少有一个值小于数字10，而在多字段表中该值大于25%），则使用精确的Fisher准则。分布接近正态规律的定量指标用 $M \pm \sigma$ 表示，其中 M 为平均值， σ 为标准差。两个相对值之间差异的信度通过学生的 t 检验进行评估（ $t > 2$ ， $p < 0.05$ ）。

研究结果与讨论

患者的特征, 临床表现

临床表现以中毒和呼吸衰竭症状为主。住院时, 119人(92.2%)发烧。以发热为主(76.5%), 仅有28例(23.5%)出现低烧发热。住院时发热平均 7.7 ± 3.7 天。

分析数据的存在和严重呼吸衰竭(RF)进入诊所的显示, 无呼吸衰竭—8例(6.3%), 呼吸衰竭i型—41个(32%), 呼吸衰竭ii型—36例(28.16%), 呼吸衰竭iii型—43例(33.6%)。

在一些临床和实验室指标上显示了性别差异。因此, 入院时, 男性饱和指数(S_pO_2)— 89.4 ± 7.6 , 明显低于女性— 91.8 ± 4.8 ($t = 2.14$, $p = 0.034$)。出院时各项指标仍存在类似差异

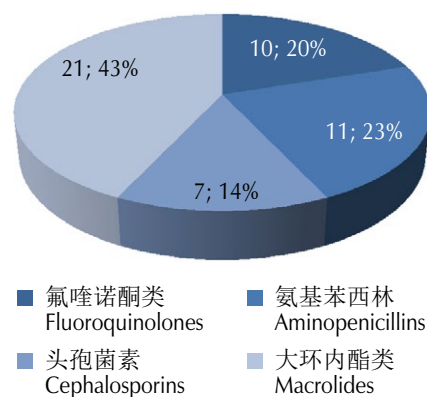


图1 在院前阶段使用的抗菌药物

Fig. 1. Antibacterial drugs prescribed before hospitalization

($t = 2.94$, $p = 0.004$)。此外, 住院期间男性铁蛋白水平显著高于女性($t = -2.87$, $p = 0.005$)。

住院前, 52人(40.3%)接受了抗菌治疗。给绝大多数患者(图1)开了大环内酯

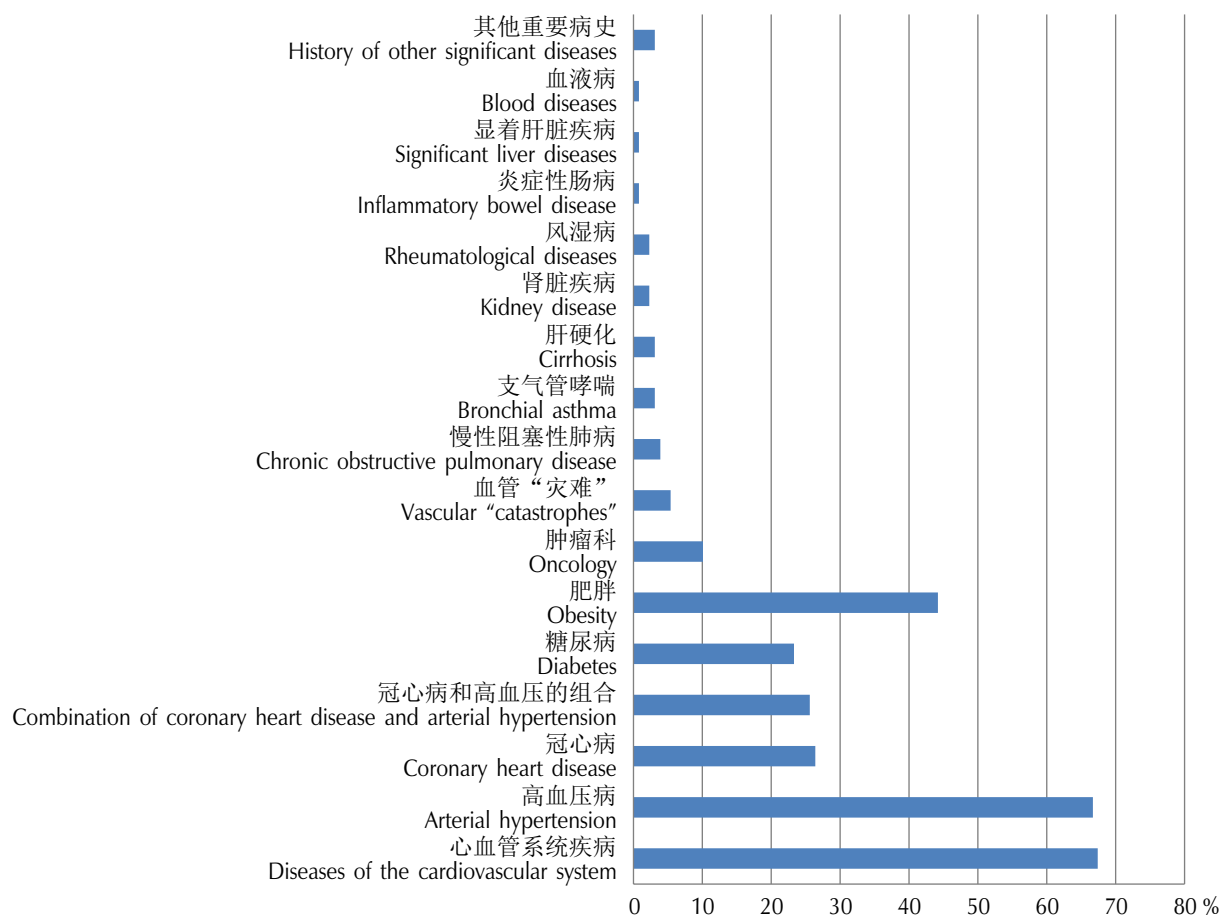


图2 共病结构

Fig. 2. The structure of concomitant pathology

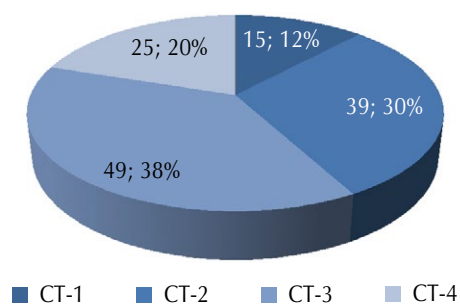


图3 患者分布取决于CT图像肺损伤

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

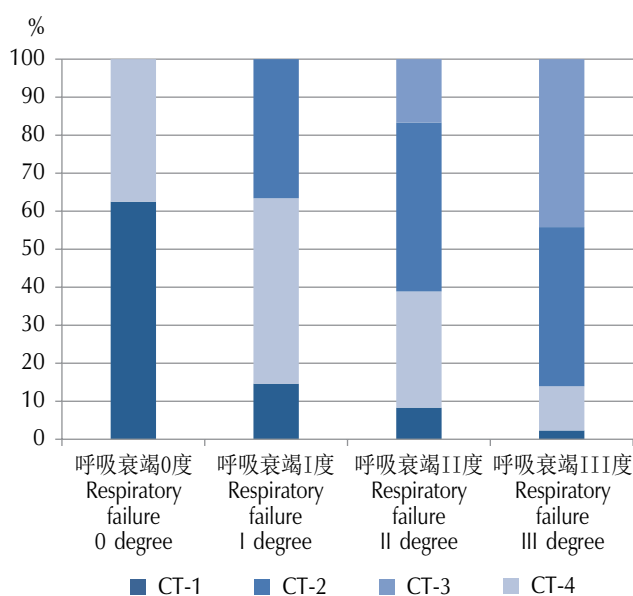


图4 肺损害的容积根据CT资料，视呼吸衰竭的程度而定

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

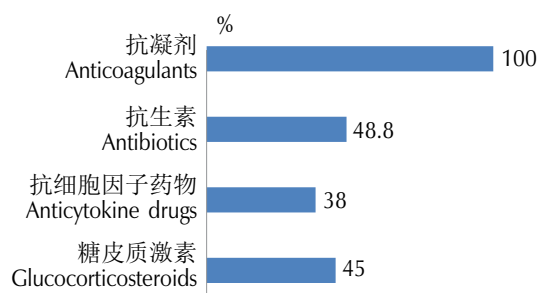


图5 在医院阶段使用不同种类的药物

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

类药物（43%），其余一氨基喹诺酮类药物（23%），氟喹诺酮类药物（20%）或头孢菌素类药物（14%）。

根据对研究组患者合并病理频率分析结果（图2），87例患者（67.4%）出现心血管系统病理，同时，冠心病—34例（26.4%），高血压—86例（66.7%），冠心病合并高血压—33例（25.6%）。根据文献，糖尿病和肥胖是严重COVID-19的危险因素。研究组有2型糖尿病史30例（23.3%），肥胖史44.2%，I级肥胖症—30例（23.2%），II级—15例（11.6%），III级—12例（9.3%）。

根据肺损伤程度，根据CT资料将所有患者分为四组。在58%的患者中观察到CT-3和CT-4的肺损伤（图3）。

根据肺损伤的CT图像，关于呼吸衰竭存在的数据是有趣的（图4）。因此，在住院时没有RF的患者，CT仅显示CT-1或CT-2肺损害。几乎所有III型RF肺损害患者（86.1%）均以CT-3或CT-4为代表（病变体积大于50%）。然而，即使在没有RF的情况下，CT数据显示肺损伤体积可能是CT-1或CT-2。

COVID-19的治疗方法

所有细菌重复感染高危患者均给予抗菌药物治疗（呼吸道氟喹诺酮类药物、III、IV代头孢菌素类药物、碳青霉烯类药物、利奈唑胺等）。在医院使用抗菌治疗的病例中，只有48.8%的病例是在院前阶段使用这种治疗（40.3%， $n = 52$ ）。抗生素的选择和使用方法是基于疾病的严重程度和微生物诊断的结果。

一种严重的危及生命的细胞因子释放综合征可能导致血液凝结障碍。

该病的初期特征是形成高凝，无消耗和DIC综合症体征，这是100%病例预防性

表1 / Table 1

细胞因子风暴的实验室标记依赖于肺部CT数据

Laboratory markers of cytokine storm depending on lung CT data

变数	计算机断层扫描损伤程度	平均值	均方根误差
铁蛋白	3	921.5	149.2
	4	1092.8	149.8
C反应蛋白	3	99.1	7.8
	4	145.9	19.1
淋巴细胞	3	1.6	0.3
	4	0.9	0.09

或治疗性使用抗凝药物（低分子肝素）的基础。

图5显示了不同组别药物在医院治疗期间的使用频率。

当出现细胞因子风暴的临床和实验室迹象时，使用病理治疗，包括细胞因子类药物（ADC）—IL-6受体阻滞剂和JAK激酶的抑制剂，以及糖皮质激素（GC）。目前仅开展ADC和GC治疗COVID-19的有效性和安全性的临床研究。然而，根据俄罗斯联邦卫生部的临时准则，任命GC可能是一种阻止多种促炎介质合成的手段，其浓度升高与ARDS和脓毒症的发生有关。在监管文件中强调了所有COVID-19患者使用GC的不适当性。上述因素是45%的患者选择GC、38%的患者选择ADC的基础。

突然增加疾病的临床表现发病后1—2周（RF出现或增加，饱和度的下降），持续或再次出现低烧发热，血淋巴细胞减少严重，d二聚体（>1500）明显升高，或CRP快速增长和/或升高>75 mg/L，CT上肺间质病变视为细胞因子风暴和急性呼吸窘迫综合征的表现[17]。根据肺损伤CT结果分析细胞因子风暴的主要标志物，发现随着肺损伤程度的加重，CRP、铁蛋白水平升高，淋巴细胞减少严重程度升高（表1），这使

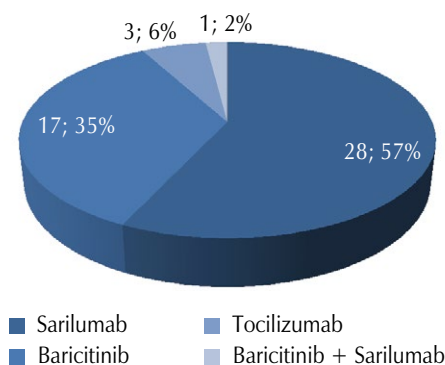


图6 各种抗细胞因子药物的使用频率

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

得根据这些实验室参数的值来预测肺损伤的体积成为可能。

为了抑制细胞因子风暴，并作为一种积极的抗炎治疗，ADC被使用：托珠单抗和sarilumab—IL-6受体单克隆抗体，以及可逆的JAK激酶1和2（JAK1和JAK2）抑制剂—巴瑞克替尼和GC[17]。在没有JAK激酶抑制剂的作用下，患者被转移到IL-6受体的单克隆抗体。

49例患者（38.0%）接受了ADC治疗，使用最多的是沙利鲁单抗（57%的病例）（图6）。

在使用ADC时，评估不良事件的发生情况。最常见的实验室不良事件的频率和结构见图7。值得注意的是，最常见的实验室不良事件可被认为是溶细胞综

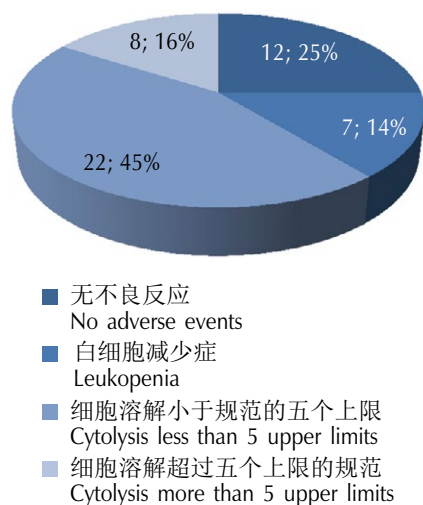


图7 抗细胞因子药物使用中不良事件的频率和结构

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

合征，在61%的病例（30例）中检测到，而在大多数病例中（73.3%）溶细胞低于正常值的上5个限值。

疾病的结果

根据年龄、性别特征、有无伴随疾病以及临床和实验室指标，对疾病结果（康复、死亡）进行分析。

康复患者平均年龄为 56.5 ± 14.6 岁，死亡患者平均年龄为 67.6 ± 13.2 岁（ $t = -3.56$, $p = 0.00005$ ）。

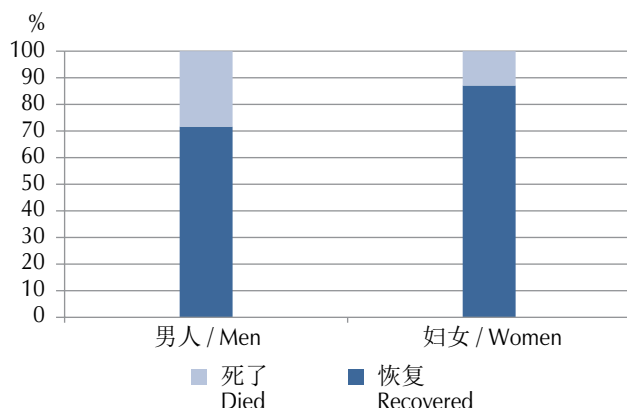


图8 疾病的结果取决于性别

Fig. 8. Outcomes of the disease depending on gender

患者性别与疾病转归有关系（图8）（Fisher's确切标准— $p = 0.02530$ ，皮尔逊 χ^2 — $p = 0.03110$ ）。因此，67名男性中有48人（71.6%）出院，19人（28.4%）有死亡结局。62例患者中，有54例（87.1%）出院，8例（12.9%）死亡。

一些作者指出，COVID-19共病患者的死亡率高，病程更严重，尤其是糖尿病、肥胖等。在本研究中，冠心病、糖尿病和死亡之间没有显著相关性（图9和表2）鉴定失败（ $p = 0.378$ ）。然而，值得注意的是，如果患者有上述合并症，死亡结局的记录更频繁，这使可以将该合并症作为疾病严重病程和不良预后的危险因素。

在分析的结果COVID-19根据实验室参数病人承认，发现一个致命的结果，c反应蛋白等指标的平均值、铁蛋白、AST、肺动脉栓塞和中性粒细胞均明显高于正常，而淋巴细胞和血小板的数量明显低于正常价值（表3）。根据所获得的结果，这些指标可以被认为是不利结果的预测器。

根据脉搏血氧仪（ S_pO_2 ）结果对疾病预后进行分析，我们可以确定，对疾病预后不利的患者入院时 S_pO_2 值明显低于康复患者（表4），因此，该指标也可作为不良预后的预测指标。

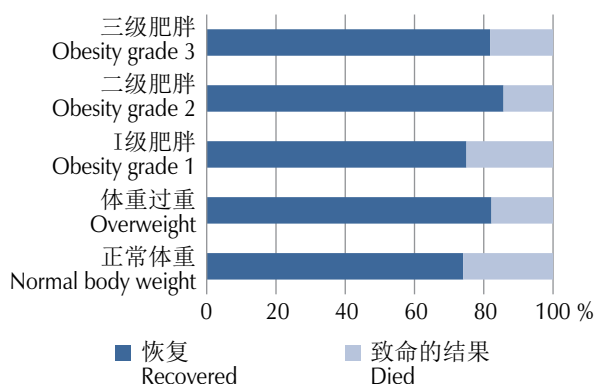


图9 疾病的结果取决于身体质量指数

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

表2 / Table 2

COVID-19共病住院结局分析

Analysis of the outcomes of hospitalization of patients with COVID-19 depending on the comorbidity

伴随病理		恢复	致命性结局	存在关系
CHD	无	83.2%	16.8%	皮尔逊 χ^2 — $p = 0.05641$; FEC— $p = 0.05124$
	有	67.7%	32.3%	
HHD	无	83.7%	16.3%	皮尔逊 χ^2 — $p = 0.35850$; FEC— $p = 0.24840$
	有	76.7%	23.3%	
DM	无	80.8%	19.2%	皮尔逊 χ^2 — $p = 0.37798$; FEC— $p = 0.26075$
	有	73.3%	26.7%	

注：CHD—冠心病；HHD—高血压心脏病；DM—糖尿病；FEC—费舍尔的确切标准。

表3 / Table 3

根据住院结果实验室检测结果差异的显著性

Significance of differences in laboratory test results depending on hospitalization outcomes

指标	平均值 (恢复)	平均值 (致命性结局)	t -标准	p
C反应蛋白	68.78 ± 52.85	150.3 ± 90.0	-6.03488	0.000000
铁蛋白	873.48 ± 844.70	1438.5 ± 1101.3	-2.55339	0.012194
天冬氨酸转氨酶	62.13 ± 41.78	88.0 ± 83.3	-2.01792	0.046450
中性粒细胞	5.02 ± 5.83	7.9 ± 5.0	-2.30741	0.022663
淋巴细胞	1.54 ± 1.70	0.9 ± 0.9	1.99522	0.048176
血小板	248.53 ± 87.21	206.6 ± 118.3	2.04770	0.042667
d-二聚体	0.85 ± 1.51	4.0 ± 3.2	-6.62573	0.000000

表4 / Table 4

在平均 S_pO_2 值不同医院的结果Average S_pO_2 values for different hospitalization outcomes

S_pO_2	平均值 (恢复)	平均值 (致命性结局)	t -标准	p
开始住院治疗	92.05 ± 4.84	85.1 ± 8.8	5.46293	0.000000
结束住院治疗	97.39 ± 1.87	82.4 ± 11.7	12.33664	0.000000

在分析疾病转归时，根据CT结果所确定的肺损害程度，发现CT图像的严重程度与疾病转归之间存在相关性（皮尔逊 χ^2 — $p = 0.00007$ ）。因此，CT-1中肺微小改变的患者全部恢复，但随着肺损害的体积和患病率的增加，预后不良的患者比例逐渐

增加，在CT-4中，死亡率为52%。得到的结果（图10）表明CT数据显示的肺损伤严重程度是COVID-19不良预后最重要的预测因子。

在下一阶段的研究中，根据抗菌治疗的不同对疾病的结果进行分析（表5）。接受

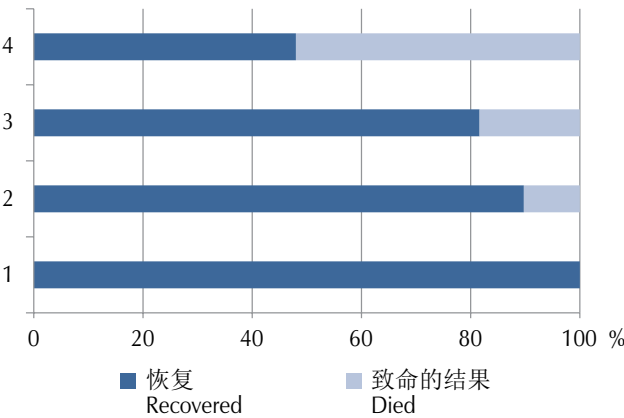


图 10 疾病的预后取决于肺损害的体积 (根据CT)

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

表 5 / Table 5

抗生素治疗对住院结果的影响分析
Analysis of hospitalization outcomes depending on antibiotic therapy

抗菌治疗		恢复	致命性结局	存在关系
阿奇霉素	没有开	77. 5%	22. 5%	皮尔逊 $\chi^2-p = 0. 65550$; FEC— $p = 0. 41167$
	开了	80. 7%	19. 3%	
阿莫西林	没有开	83. 6%	16. 4%	皮尔逊 $\chi^2-p = 0. 17416$; FEC— $p = 0. 12672$
	开了	83. 6%	16. 4%	
左氧氟沙星	没有开	83. 6%	16. 4%	皮尔逊 $\chi^2-p = 0. 03192$; FEC— $p = 0. 03350$
	开了	73. 8%	26. 2%	

注：FEC—Fisher确切的标准。

表 6 / Table 6

分析抗细胞因子药物治疗对住院结果的影响
Analysis of hospitalization outcomes depending on the anticytokine drug

细胞因子类药物		恢复	致命性结局	存在关系
ADC	没有开	72. 50%	27. 50%	皮尔逊 $\chi^2-p = 0. 01909$; FEC— $p = 0. 01464$
	开了	89. 80%	10. 20%	
巴瑞克替尼 (Baricitinib)	没有开	75. 89%	24. 11%	皮尔逊 $\chi^2-p = 0. 02281$; FEC— $p = 0. 01355$
	开了	100. 00%	0. 00%	
沙利鲁单抗 (Sarilumab)	没有开	77. 23%	22. 77%	皮尔逊 $\chi^2-p = 0. 954$; FEC— $p = 0. 435$
	开了	85. 71%	14. 29%	

注：ADC—抗细胞因子类药物；FEC—Fisher确切的标准。

左氧氟沙星 (Levofloxacin) 治疗组的死亡人数显著高于对照组 ($p = 0. 03192$)。然而，为了证实这一事实，有必要对这组患者的死亡率的影响进行更详细的研究，危险因素如年龄、心血管系统的病理、糖尿病等。

对依赖ADC变异的COVID-19结果的研究显示，ADC治疗显著降低了死亡率。因此，17名患者接受巴瑞克替尼 (Baricitinib) 后100%恢复，尽管使用威力强大的IL-6抑制剂沙利鲁单抗 (sarilumab) 并不能排除14. 29%的被检患者的致命结果 (表6)。

表7 / Table 7

计算机断层扫描数据，根据疾病的严重程度，开出抗细胞因子药物的病例数
The number of cases of prescribing an anticytokine drug depending on the severity of the disease according to CT data

细胞因子类药物		计算机体层摄影上病变的体积				一共
		1	2	3	4	
巴瑞克替尼 (Baricitinib)	数量	1	6	10	0	17
	在ADC的含量，%	5.9	35.3	58.8	0.0	100.0
沙利鲁单抗 (Sarilumab)	数量	1	7	12	8	28
	在ADC的含量，%	3.6	25.0	42.9	28.6	100.0

注：ADC—抗细胞因子类药物。

表7统计了不同类型ADC对不同肺损伤体积的使用情况。较轻的病例（CT-1-3）使用巴瑞克替尼（Baricitinib），而CT-3-4患者接受沙利鲁单抗（sarilumab）的比例为71.5%。

然而，根据疾病的持续时间、细胞因子风暴的持续时间、患者躯体状态的初始特征以及剂量和ADC处方方案的选择，各种ADC的有效性还需要进一步研究。

结论

所得到的结果使我们可以得出一些可以认为是初步的结论。

首先，死亡结果在老年和男性患者中明显更常见。

其次，当COVID-19患者同时患有多种疾病（冠心病、高血压、糖尿病和肥胖症）时，死亡率会增加，因此可以将共病视为COVID-19病程严重和预后不良的危险因素。与此同时，一般检查患者组中考虑的共病对COVID-19的预后没有显著影响，这可能是由于纳入分析的患者样本较少。

第三，不良结局的预测因素可以是低饱和值、存在呼吸衰竭、入院时CT数据（CT-3-4）显示肺组织大量损伤、CRP、铁蛋白、AST、d二聚体、中性粒细胞

增多、淋巴细胞减少、血小板减少。ADC的使用可被认为是疾病结局的良好预测因子，这表明抗细胞因子治疗在COVID-19引起的肺炎、中度和中度复杂治疗中可能得到广泛应用。

本研究使不仅能够预估COVID-19共病患者综合治疗的疗程和效果，但也为更详细地寻找病案和结果的有效预测因子、开发治疗和诊断算法，以及合理地使用现有的和创新的抗细胞因子药物在这类患者中开辟了前景。

References

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 // Профилактическая 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 zdavookhraneniya 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.

◆ **提交人的通信地址** (Information about the author)

Mariya I. Skalinskaya

Tel.: +79616070185

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

E-mail: mskalinskaya@yahoo.com