

SARS-COV-2. МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

SARS-COV-2. INFLAMMATION MARKERS

Устьянцева И.М. **Ustyantseva I.M.**
Зинченко М.А. **Zinchenko M.A.**
Гусельникова Ю.А. **Guselnikova Yu.A.**
Кулагина Е.А. **Kulagina E.A.**
Алиев А.Р. **Aliev A.R.**
Агаджанян В.В. **Agadzhanyan V.V.**

ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров»,
 г. Ленинск-Кузнецкий, Россия
 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России,
 г. Кемерово, Россия

Цель исследования – оценить клинические и метаболические проявления системной воспалительной реакции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией, в критических состояниях.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ клинических случаев лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией, 49 пациентов (мужчин – 28, женщин – 21) в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров» в период с 1 июля 2020 г. по 30 ноября 2020 г. Учет случаев осуществлен на дату регистрации сведений о положительном тесте на COVID-19. Учитывали статус выписки (выжил пациент или нет). Группу выживших составили 39 пациентов, умерших – 10.

Анализовали демографические данные (возраст, пол), коморбидный статус, клинические, физиологические (qSOFA, GCS) и лабораторные параметры.

Для этиологической лабораторной диагностики COVID-19 использовали образцы, полученные из назальных и/или назофарингеальных мазков, для выявления РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Общий анализ крови исследовали на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000, в сыворотке крови определяли мочевины, креатинин, электролиты, глюкозу, АСТ, АЛТ, билирубин, общий белок, альбумин, высокочувствительный тропонин hT_s, ферритин, С-реактивный белок (СРБ) на аналитической модульной платформе «Cobas 6000 SWA». Показатели кислотно-основного состояния (pH, pO₂, pCO₂), лактата в цельной венозной крови определяли на анализаторе критических состояний «Cobas b221». Параметры коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), фибриноген, D-димер) определяли на автоматизированной системе гемостаза «STA Compact Max».

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ обработки статистических данных общественных наук версии 21 «IBM SPSS Statistics 21» (Statistical Product and Service Solutions – SPSS). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. Количественные переменные представлены в виде средних арифметических величин (M) и квадратичного отклонения средних арифметических величин (SD), в виде Me (LQ-UQ), где Me – медиана, (LQ-UQ) – интерквартильный разброс (IQR)

Objective – to estimate the clinical and metabolic manifestations of systemic inflammatory response in patients with new coronaviral infection COVID-19 complicated by community-acquired pneumonia in critical conditions.

Materials and methods. A retrospective analysis of clinical cases of treatment of new coronaviral infection COVID-19 with community-acquired pneumonia included 49 patients (28 men, 21 women) in the intensive care unit at Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection from July 1, 2020, to November 30, 2020. The cases were recorded according to registration date of data of positive test of COVID-19. The discharge status (survival) was considered. The survivors were 39 patients. 10 patients died. The demographic data (age, gender), comorbid status, and clinical, physiological (qSOFA, GCS) and laboratory parameters were analyzed.

Etiological laboratory diagnostics of COVID-19 was performed with samples from nasal and/or nasopharyngeal smears to identify RNA of SARS-CoV-2 with PCR. General blood analysis was performed with Sysmex XN-1000. Urea, creatinine, electrolytes, glucose, AST, ALT, bilirubin, total protein, albumin, high-sensitive troponin (hT_s), ferritin, C-reactive protein (CRP) were measured with analytic platform Cobas 6000 SWA. Acid base metabolism parameters and whole venous blood lactate were measured with critical conditions analyzer Cobas b221. The parameters of the coagulogram (activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PTT), fibrinogen, D-dimer) were measured with the automatic hemostasis system STA Compact Max.

The statistical analysis was conducted with IBM SPSS Statistics 21 (Statistical Product and Service Solutions – SPSS). The quantitative signs were presented as absolute and relative (%) values. The quantitative variables were presented as mean arithmetic (M) and standard deviation (SD), as Me (LQ-UQ), where Me – median, (LQ-UQ) – interquartile range (IQR) (LQ – 25%, UQ – 75% quartiles). Kolmogorov-Smirnov test was used for testing the pattern of distribution of quantitative values. Mann-Whitney's U-test was used for identification of intergroup differences in quantitative signs. Fisher's test and χ^2 -test were used for comparison of qualitative values. The critical level of significance (α) for testing statistical hypotheses was 0.05. Differences were considered as statistically significant with $p < 0.05$.

Для цитирования: Устьянцева И.М., Зинченко М.А., Гусельникова Ю.А., Кулагина Е.А., Алиев А.Р., Агаджанян В.В. SARS-CoV-2. МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2020. № 4, С. 35-43.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/287>

DOI: 10.24411/1819-1495-2020-10044

(LQ – 25%, UQ – 75% квантили). Для проверки характера распределения полученных количественных показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Различия между группами по количественным признакам выявляли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей использовали точный критерий Фишера и χ^2 -тест. Критический уровень значимости (α) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При $p < 0,05$ различия считали значимыми.

Результаты. Средний возраст пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией, включенных в исследование, составил Me (IQR) 65 (55-72) лет, большинство было мужчины (57 %). Между группами отмечались различия по возрасту, умершие пациенты были в 1,15 раза старше по сравнению с выжившими ($p < 0,05$). В группе умерших пациентов наличие 3 сопутствующих заболеваний отмечали в 2,5 раза чаще, чем у выживших ($p < 0,001$). Оценка уровня сознания по шкале комы Глазго умерших пациентов почти в 1,7 раза была ниже, чем у выживших пациентов ($p = 0,06$), а также более высокий показатель органной недостаточности qSOFA в 1,9 раз ($p = 0,01$).

О наиболее выраженном генерализованном проявлении системного воспалительного ответа в группе умерших пациентов свидетельствовало значительное увеличение в крови концентрации СРБ (в 2,9 раз, $p < 0,001$), высокочувствительного тропонина hT_s (в 1,2 раза, $p < 0,05$), ферритина (в 3 раза, $p < 0,001$), фибриногена (в 2 раза, $p < 0,001$), D-димера (в 12,2 раз, $p < 0,001$), а также удлинение АЧТВ в 1,1 раз, чем у выживших пациентов ($p < 0,05$). Развитие воспалительной реакции у пациентов с летальным исходом характеризовалось увеличением уровня AS-LYMP (в среднем на 35 %, $p < 0,001$) по сравнению со значениями у выживших.

Заключение. Полученные данные демонстрируют, что новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная штаммом вируса SARS-Cov-2, может рассматриваться как системная воспалительная реакция, которая характеризуется угрожающим жизни гипервоспалением, гиперкоагуляцией и дисбалансом доставки/потребление кислорода, что приводит к полиорганной недостаточности. Эти патологические процессы особенно значимы у больных с сопутствующими заболеваниями, повышающими риск тяжелого течения COVID-19 и летального исхода.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; COVID-19; маркеры воспаления AS-LYMP, RE-LYMP.

Results. The mean age of the patients with COVID-19 with community-acquired pneumonia was Me (IQR) 65 (55-72). Most patients were men (57 %). There were some age differences. Deceased patients were 1.15 time older as compared to survivors ($p < 0.05$). In the group of deceased patients, the presence of 3 concurrent diseases was noted 2.5 times more often than in survivors ($p < 0.001$). Glasgow Coma Scale values were almost 1.7 time lower in deceased patients as compared to survivors ($p = 0.06$). They also showed higher qSOFA (1.9 time, $p = 0.01$).

The most intense generalized manifestation of systemic inflammatory response in deceased patients was shown by a significant increase in blood levels of CRP (by 2.9 times, $p < 0.001$), hT_s (by 1.2 time, $p < 0.05$), ferritin (by 3 times, $p < 0.001$), fibrinogen (by 2 times, $p < 0.001$), D-dimer (by 12.2 times, $p < 0.001$) and 1.1-fold increase in APTT as compared to survivors ($p < 0.05$). Development of inflammatory response in patients with lethal outcome was characterized by increasing AS-LYMP (by 35 % on average, $p < 0.001$) as compared to survivors.

Conclusion. The results show that COVID-19 caused by SARS-Cov-2 can be considered as systemic inflammatory response, which is characterized by life-threatening hyperinflammation, hypercoagulation and disbalance in oxygen delivery and consumption, resulting in multiple organ failure. These abnormal processes are especially significant for patients with concurrent diseases, which increase the risk of severe course of COVID-19 and lethal outcome.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; AS-LYMP, RE-LYMP inflammation markers.

Пандемия, вызванная новым коронавирусом, ассоциированным с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), инициировала беспрецедентный рост числа научных исследований, посвященных различным аспектам проблемы, начиная от изучения генома SARS-CoV-2, эпидемиологических и клинических характеристик заболевания COVID-19 до разработки актуальных терапевтических стратегий и вакцин [1-4]. Новая научная информация динамично потенцирует не только обновление мер по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [5, 6], но и проведение исследований, посвященных осложнениям инфекции COVID-19 [7-9].

SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус семейства Coronaviridae рода Betacoronaviruses. Все коронавирусы имеют сходство в организации и экспрессии своего генома, который кодирует 16 неструктурных белков и 4 структурных белка: шиповидный (S), оболочечный (E), мембранный (M) и нуклеокапсидный (N). Вирусы этого семейства имеют зоонозное происхождение. Они вызывают заболевание, симптомы которого могут варьировать от легких респираторных симптомов до более тяжелых состояний, таких как тяжелый острый респираторный синдром (SARS), ближневосточный респираторный синдром (MERS) и коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) [7, 10].

SARS-CoV-2 передается от человека к человеку в основном воздушно-капельным путем, но возможна и косвенная передача контактно-бытовым путем [11, 12]. SARS-CoV-2 может быть выделен из образцов материала дыхательных путей, полученных с помощью мазков со слизистой носоглотки и ротоглотки, или из мокроты. Вирус проникает в клетки-мишени через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), которые преимущественно присутствуют в легких [13].

Считается, что инкубационный период COVID-19 составляет от 2 до 14 дней после контакта с возбудителем, при этом в большинстве случаев симптомы проявляются примерно уже через 4-5 дней. Ин-

тервал, в течение которого человек с COVID-19 заразен, пока еще четко не установлен. Были описаны случаи передачи вируса от лиц с симптомами, от лиц незадолго до появления симптомов и от лиц без симптомов. Тем не менее, эти данные не являются окончательными и требуют дальнейшего подтверждения [14].

У инфицированных могут проявляться такие симптомы, как повышение температуры, кашель, утомляемость, отделение мокроты, потеря обоняния и одышка [15-17]. Спектр симптомов инфекции колеблется от легких проявлений до критических, однако большинство случаев протекает в нетяжелой форме. Тяжелая форма заболевания характеризуется такими симптомами, как одышка, гипоксия, > 50 % инфильтрация легких в течение 24-48 часов, и наблюдается преимущественно у взрослых пациентов пожилого возраста или имеющих сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [16, 17]. Основным серьезным осложнением у пациентов с тяжелой формой заболевания является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Критические состояния характеризуются, например, дыхательной недостаточностью, шоком и/или полиорганной дисфункцией или недостаточностью. Доля тяжелых и смертельных случаев сильно различается в зависимости от территориального расположения [18-20].

COVID-19 может рассматриваться как системная воспалительная реакция, характеризующаяся угрожающим жизни гипервоспалением, которое в конечном итоге приводит к полиорганной недостаточности. Более глубокое понимание патогенеза инфекции COVID-19 может привести к улучшению оценки тяжести состояния и выбору персонализированной тактики лечения.

Цель исследования – оценить клинические и метаболические проявления системной воспалительной реакции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией, в критических состояниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено с информированного согласия пациентов (или их близких родственников, в случае ограниченной способности больного к общению), соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации (2013 г.), «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266) и одобрено этическим комитетом ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров» г. Ленинск-Кузнецкий.

Проведен ретроспективный анализ клинических случаев лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией, 49 пациентов (мужчин – 28, женщин – 21) в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров» в период с 1 июля 2020 г. по 30 ноября 2020 г.

Учет случаев осуществлен на дату регистрации сведений о положительном тесте на COVID-19.

Все необходимые переменные, используемые в этом исследовании, индивидуально для каждого пациента в критическом состоянии были получены из базы данных Медицинской Информационной Системы (МИС) центра на дату получения положительного результата РНК SARS-CoV-2.

Степень тяжести новой коронавирусной инфекции оценивали согласно «Временным методическим рекомендациям. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ. Версия 9 от 1.10.2020».

Анализировали демографические данные (возраст, пол), коморбидный статус (0, 1-2, 3+ сопутствующих заболеваний), все случаи наличия осложнений (острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), синдром полиорганной дисфункции (СПОД), полиорганная недостаточность (ПОН), сепсис, септический шок), показатели жизненно важных функций – температуру, частоту дыхания (ЧД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое,

диастолическое артериальное давление (САД, ДАД), SpO₂, PaO₂/FiO₂, изменения в легких при компьютерной томографии (КТ).

Для клинической характеристики пациентов и оценки органной дисфункции была использована шкала qSOFA [21], нарушения сознания – шкала ком Глазго (GCS). Наличие признаков сепсиса выявляли в соответствии с критериями Сепсис-3 [21].

Оценивали показатели продолжительности пребывания в ОРИТ с учетом количества дней на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Также учитывали статус выписки (выжил пациент или нет). Группу выживших составили 39 пациентов, умерших – 10 (табл. 1).

Для этиологической лабораторной диагностики COVID-19 использовали образцы, полученные из назальных и/или назофарингеальных мазков, для выявления РНК SARS-CoV-2 методом петлевой изотермальной амплификации с помощью наборов реагентов «Изотерм SARS-CoV-2 РНК-скрин» по ТУ 21.20.23-069-26329720-2020.

Сомнительные биологические образцы в течение 48 часов были тестированы повторно в вирусологической лаборатории ИЛЦ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области» Роспотребнадзора (г. Кемерово) методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией наборами реагентов «Вектор-ПЦР-2019 – nCoV-RG» по ТУ 21.20.23-088-05664012-2020.

Программа исследования была реализована с применением лабораторных методов исследования.

Образцы периферической венозной крови, собранные в пробирки с антикоагулянтом КЗЭДТА (Becton Dickinson), исследовали на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 в течение 2 часов после сбора проб. Оценивали основные параметры, включающие подсчет лейкоцитов, абсолютного и относительного количества нейтрофилов, незрелых гранулоцитов (IG), а также расширенные параметры воспаления (NEUT-GI – интенсивность зернистости нейтрофилов; NEUT-RI – интенсивность реактив-

ности нейтрофилов; RE-LYMP – подсчет реактивных лимфоцитов; AS-LYMP – подсчет лимфоцитов, синтезирующих антитела).

В одновременно полученных образцах сыворотки крови определяли мочевины, креатинин, электролиты, глюкозу, АСТ, АЛТ, билирубин, общий белок, альбумин, высокочувствительный тропонин hT_s, ферритин, С-реактивный белок (СРБ) на аналитической модульной платформе «Cobas 6000 SWA». Показатели кислотно-основного состояния (рН, рО₂, рСО₂), лактата в цельной венозной крови определяли на анализаторе критических состояний «Cobas b221».

Параметры коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), фибриноген, D-димер) определяли на автоматизированной системе гемостаза «STA Compact Max».

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ обработки статистических данных общественных наук версии 21 «IBM SPSS Statistics 21» (Statistical Product and Service Solutions – SPSS).

Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. Количественные переменные представлены в виде средних арифметических величин (M) и квадратичного отклонения средних арифметических величин (SD), в виде Me (LQ-UQ), где Me – медиана, (LQ-UQ) – интерквартильный разброс (IQR) (LQ – 25%, UQ – 75% квартили). Для проверки характера распределения полученных количественных показателей использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Различия между группами по количественным признакам выявляли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Для сравнения качественных показателей использовали точный критерий Фишера и χ^2 -тест. Критический уровень значимости (α) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При $p < 0,05$ различия считали значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внеболь-

ничной пневмонией, включенных в исследование, составил Me (IQR) 65 (55-72) лет, большинство были мужчины (57 %). Между группами отмечались различия по возрасту, умершие пациенты были в 1,15 раза старше по сравнению с выжившими ($p < 0,05$) (табл. 1).

Оценка категорий коморбидности показала, что у 12 % переболевших пациентов не было сопутствующих заболеваний, 72 % была присвоена 1-2 категория коморбидности, 16 % пациентов имели более 3 сопутствующих заболеваний. В группе умерших пациентов наличие 3 сопутствующих заболеваний отмечали в 2,5 раза чаще, чем у выживших ($p < 0,001$) (табл. 1). При этом наиболее частыми заболеваниями были гипертоническая болезнь (70 %), ишемическая болезнь сердца (59 %), сахарный диабет (28 %) и ожирение 3-4 степени (28 %).

По степени тяжести заболевания отмечались статистически значимые различия. Почти в 2,2 раза чаще ($p < 0,0001$) тяжесть состояния у пациентов с летальным исходом оценивалась как тяжелая и крайне тяжелая по сравнению с группой выживших. Отличия были обусловлены преимущественно характером

Таблица 1
Характеристика пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией
Table 1
Characteristics of patients with new COVID-19 complicated by community-acquired pneumonia

Пациенты (n) Patients (n)	Выжившие Survivors (39)	Умершие Deceased (10)	p
Возраст, лет, Me (IQR) / Age, y., median (IQR)	60 (55-62)	69 (65-72)	0.05
Пол, n (%) / Sex, n (%):			
- Мужчины / Male	22 (56)	6 (60)	1.00
- Женщины / Female	17 (44)	4 (40)	
Коморбидность (сопутствующих заболеваний), %¹ Comorbidity (concurrent diseases), %¹:			
- Нет сопутствующих заболеваний / No concurrent diseases	12	0	< 0.001
- 1-2 сопутствующих заболеваний / 1-2 concurrent diseases	72	59.8	< 0.001
- 3+ сопутствующих заболеваний / 3+ concurrent diseases	16	40.2	< 0.001
Объем поражения легких при КТ, n (%) Lung lesion volume in CT, n (%):			
- Минимальный или средний, КТ 1-2 / Minimal or average, CT 1-2	25 (64 %)	2 (20 %)	< 0.001
- Значительный или субтотальный, КТ 3-4 / High or subtotal, CT 3-4	14 (36 %)	8 (80 %)	< 0.001

Примечание: Me – медиана, (IQR) – интерквартильный разброс; * точный критерий Фишера и χ^2 -тест. 1 Процентное соотношение для каждого наименования коморбидности рассчитано с учетом всех пациентов, у которых отмечали наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания.

Note: Me – median, (IQR) – interquartile range; * Fisher's exact test and χ^2 -test. 1 Percentage for each comorbidity is calculated with consideration of all patients with at least one concurrent disease.

и объемом поражения легких. Так, в 80 % случаев объем поражения легких был значительным или субтотальным (КТ 3-4) у пациентов с летальным исходом, что характеризовало течение тяжелой двусторонней полисегментарной внебольничной пневмонии (табл. 1).

Характеристика клинических, физиологических и лабораторных параметров у пациентов в исследуемых группах представлена в таблице 2.

В группе умерших пациентов определяли значительно более низкое среднее артериальное давление, увеличение ЧСС, температуры, частоты дыхания, а также снижение значений насыщения крови кислородом на 9,4 % по отношению к выжившим пациентам ($p = 0,04$) (табл. 2).

Оценка уровня сознания по шкале комы Глазго умерших пациентов почти в 1,7 раза была ниже, чем у выживших пациентов ($p = 0,06$), а также более высокий показатель органной недостаточности qSOFA в 1,9 раз ($p = 0,01$) (табл. 2).

Умершие пациенты имели повышенный уровень лейкоцитов и глюкозы в крови по сравнению с выжившими (табл. 2). Показатели pH ($p = 0,02$) и PaO_2/FiO_2 ($p = 0,03$) статистически различались между группами, содержание лактата

в крови умерших пациентов было в 1,5 раза выше, чем в группе выживших ($p < 0,001$).

О наиболее выраженном генерализованном проявлении системного воспалительного ответа в группе умерших пациентов свидетельствовало значительное увеличение в крови концентрации СРБ (в 2,9 раза, $p < 0,001$), высокочувствительного тропонина hT_s (в 1,2 раза, $p < 0,05$), ферритина (в 3 раза, $p < 0,001$), фибриногена (в 2 раза, $p < 0,001$), D-димера (в 12,2 раз, $p < 0,001$), а также удлинение АЧТВ в 1,1 раза, чем у выживших пациентов ($p < 0,05$) (табл. 2).

Оценка функциональной активности нейтрофилов с помощью гематологического анализа расширенных параметров воспаления показала, что развитие воспалительной реакции у пациентов с летальным исходом характеризовалось увеличением уровня AS-LYMP (в среднем на 35 %, $p < 0,001$) по сравнению с значениями у выживших (рис.). Одновременно уровни NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP находились в пределах нормальных диапазонов значений этих показателей у пациентов исследуемых групп (рис.). Только в одном случае у пациента, умершего от сепсиса, было зарегистрировано

значительное увеличение значений таких показателей, как NEUT-RI = 86,5 FI, NEUT-GI = 169,2 SI, IG = 19 %.

У пациентов с летальным исходом отмечали увеличение сроков госпитализации ($p < 0,01$) по отношению к выжившим, включая длительность пребывания в ОРИТ, и увеличение количества дней на ИВЛ (табл. 2).

Определены причины летальных исходов. Наиболее частыми причинами смерти были сердечно-легочные осложнения (39,1 %), полиорганная недостаточность (47,1 %), сепсис (13,8 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании, основной целью которого явилось определение выраженности генерализованного воспаления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией, вызванной штаммом вируса SARS-CoV-2, показано, что течение данного заболевания сопровождается каскадом патологических процессов, связанных с активацией системной воспалительной реакции. В результате отмечается быстрое развитие синдрома полиорганной недостаточности с преимущественным поражением легких, почек и печени

Рисунок

Скатерограмма распределения популяций лейкоцитов у пациента П. с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией.

На скатерограмме клинического случая наблюдались лимфоциты, синтезирующие антитела (AS-LYMP) и общее количество реактивных лимфоцитов (RE-LYMP), характеризующих активированные В-лимфоциты в количественной форме.

Figure

The scattergram of distribution of populations of leukocytes in the patient P. with new coronaviral infection COVID-19 complicated by community-acquired pneumonia.

The scattergram of the clinical case shows AS-LYMP and RE-LYMP characterizing activated B-lymphocytes in quantitative form.

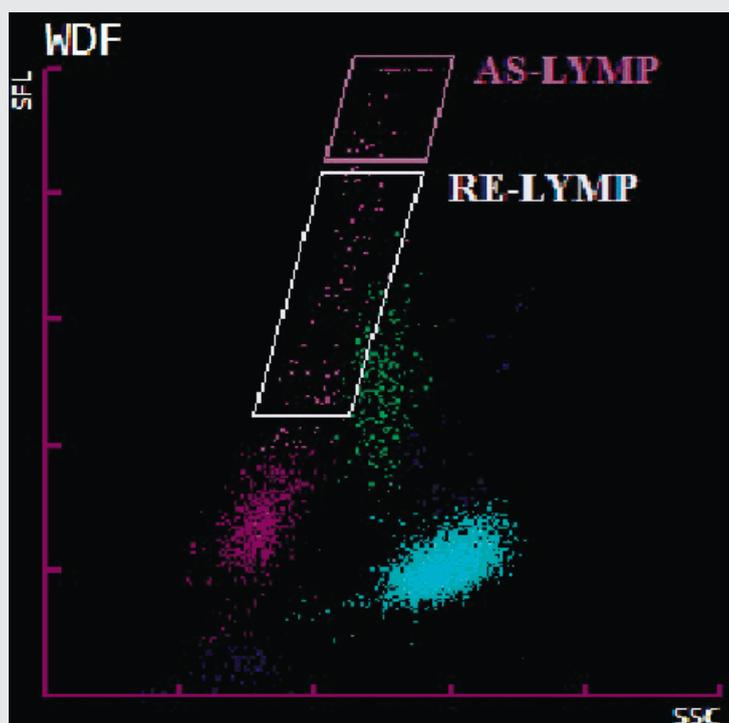


Таблица 2

Характеристика клинических, физиологических и лабораторных параметров у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией

Table 2

Characteristics of clinical, physiological and laboratory parameters in patients with new COVID-19 complicated by community-acquired pneumonia

Клинические характеристики Clinical Characteristics		Выжившие Survivors (39)			Умершие Deceased (10)			
Физиологические параметры Physiology measures		Mean (SD)	Median	IQR	Mean (SD)	Median	IQR	p
Систолическое давление крови, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mm Hg		129 (18)			100 (35)			< 0.01**
Диастолическое давление крови, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mm Hg		86 (19)			67 (24)			0.01**
Среднее артериальное давление, мм рт. ст. Mean arterial pressure, mm Hg		100 (16)			78 (27)			0.01**
ЧСС, уд/мин / Heart rate, bpm		89.8 (18.9)			85.6 (25.9)			< 0.01**
Температура, °С / Temperature, °С		37.3 (0.6)			38.4 (0.7)			< 0.05**
Частота дыхания, вдохов/мин Respiratory rate, breaths per min			22	18-25		32	25-36	< 0.05**
Насыщение кислородом, % / Oxygen saturation, %			93	90-96		85	83-90	0,04**
Клинические шкалы / Clinical scores		Mean (SD)	Median	IQR	Mean (SD)	Median	IQR	p
Шкала комы Глазго, Glasgow Coma Scale		13.5 (3.5)			7.9 (5.3)			0.06*
Оценка органной недостаточности, q SOFA		1.9 (0.43)			3.6 (0.54)			0.01*
Лабораторные показатели Laboratory measures	Диапазон нормальных значений Reference range	Mean (SD)	Median	IQR	Mean (SD)	Median	IQR	p
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	3.9-6.1		8.7	12.2-16.5		9.34	13.1-18.8	0.41**
Уровень лейкоцитов в крови (×10 ⁹ /л) White blood cell count (×10 ⁹ /l)	4.0-10.6		8.8	9.8-21		14	12-25	0.60**
AS-LYMP, %			0	0.2 (0.1-0.3)		1.2	0.3-1.4	< 0.001**
RE-LYMP, %			0-5	1.3 (0.4-1.4)		1.8	0.3-2.4	1.0*
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	80-130		140	100-150		320	100-550	0.91**
Анализ крови на газы и кислотность, pH Arterial blood gas, pH	7.39-7.42	7.33 (0.07)			7.64 (0.08)			0.02**
PaO ₂ /FIO ₂		313 (137)			218 (100)			0.03**
Лактат, ммоль/л / Lactate, mmol/l	< 2	2.5 (1.8)			3.8 (3.0)			< 0.001**
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	0-5	87.1 (51.2)			255.1 (138.2)			< 0.001**
Тропонин hT _c , пг/мл / hT _c , pg/ml	1-15	23.9 (19.1)			29.5 (27.1)			< 0.05**
Ферритин, нг/мл / Ferritin, ng/ml	30-400	249.8 (167.3)			753.2 (520.8)			< 0.001**
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	2-4	5.73 (5.2)			11.37 (9.1)			< 0.001**
Протромбиновое время (ПТВ), сек (%) Prothrombin time (PTT), sec. (%)	70-120	65 (63)			60 (59)			< 0.05**
АЧТВ, сек / APTT, sec.	20-40	39.7 (31.5)			43.9 (41.5)			< 0.05**
D-димер, мкг/мл / D-dimer, μg/ml	≤ 0,5	0.78 (0.56)			9.54 (8.7)			< 0.001**
Исход / Outcomes			Median	IQR		Median	IQR	p
Длительность госпитализации, дни / Length of stay, days			11	5-15		30	22-54	< 0.01*
Длительность пребывания в ОРИТ, дни ICU length of stay, days			3	1-4		17	12-25	< 0.01*
Кол-во дней на ИВЛ / Ventilator-dependent days			0	0-1		16	9-21	< 0.01*

Примечание: М (SD) – среднее значение (квадратичное отклонение); Me – медиана, (IQR) – интерквартильный разброс; * точный критерий Фишера и χ^2 -тест; ** U-критерий Манна–Уитни.

Note: M (SD) – mean value (quadratic deviation): Me – median, (IQR) – interquartile range; * Fisher's exact test and χ^2 -test; ** Mann–Whitney's U-test.

[16, 17]. При этом сопутствующие заболевания могут быть частичным объяснением увеличения летальности от COVID-19 [18-20]. Тяжесть состояния пациентов с летальным исходом была обусловлена сочетанием возраста и наличием 3 и более сопутствующих заболеваний, в основном сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, патологическое повышение уровня кардиоспецифического тропонина в крови умерших больных выявили в 1,25 раза чаще ($p < 0,05$), чем у выживших пациентов. По мере прогрессирования тяжести гипотензии отмечали увеличение уровня лактаемии, наиболее выраженное в группе умерших пациентов.

При критических состояниях быстро нарушаются: кислородный статус (доставка и потребление кислорода pO_2 , Hb (Hct)); кислотно-основное состояние (рН, pCO_2 , BE); концентрации электролитов (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-); меняются основные лабораторные показатели метаболизма и гемостаза. Соответственно, основой лечения больных при критических состояниях является коррекция нарушений дыхательной функции, кислотно-основного состояния, водно-электролитного обмена, гемостаза и др.

Пандемия COVID-19 заставила медицинское сообщество пересмотреть многие устоявшиеся взгляды, в том числе и на диагностику сепсиса. К традиционным – прокальцитонину, СРБ, уровню лейкоцитов – добавились ферритин,

Д-димер, тропонин, ряд интерлейкинов, уровень иммуноглобулинов, лимфоцитов и другие показатели.

Одной из причин гиперферритинемии, наиболее выраженной в группе умерших больных COVID, может быть перегрузка железом, как гемовым, так и свободным. Поскольку известно, что при системном воспалении возникает эффект секвестрации железа в макрофагах с последующей гиперактивацией и развитием цитокинового шторма [22].

Кроме того, мы обнаружили значительное увеличение уровня лимфоцитов, синтезирующих антитела AS-LYMP, в 6 раз ($p < 0,001$) в крови умерших пациентов по сравнению с значением у выживших. По-видимому, сочетание параметров AS-LYMP и RE-LYMP позволяет получить дополнительную информацию о клеточной активации врожденной и адаптивной иммунной реакции. Полученные во время анализа высокие значения флуоресценции данных клеточных популяций свидетельствуют о повышенной клеточной активности и об изменениях состава мембран, то есть служат признаком клеточно-опосредованной или гуморальной иммунной реакции на патогенны [23, 24]. Это позволяет дифференцировать вирусные и бактериальные инфекции.

Представленное исследование имеет несколько важных методологических ограничений. В частности, это ретроспективное исследование с небольшим количеством наблюде-

ний, что уже связано с некоторыми недостатками. Не учтена гетерогенность популяции пациентов с учетом степени тяжести заболевания. Кроме того, не оценивались динамические изменения маркеров воспаления и не учитывались вмешательства и терапия на догоспитальном этапе. Все это определяет задачи будущих исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные демонстрируют, что новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная штаммом вируса SARS-Cov-2, может рассматриваться как системная воспалительная реакция, которая характеризуется угрожающим жизни гипервоспалением, гиперкоагуляцией и дисбалансом доставки/потребление кислорода, что приводит к полиорганной недостаточности. Эти патологические процессы особенно значимы у больных с сопутствующими заболеваниями, повышающими риск тяжелого течения COVID-19 и летального исхода. Необходимо глубокое понимание патогенеза инфекции COVID-19 и его связи с системной воспалительной реакцией.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Pachetti M, Marini B, Benedetti F, Giudici F, Mauro E, Stori-ci P, et al. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *J. Transl. MedIQ*. 2020; 18(1): 179. DOI: <http://doi.org/10.1086/sl2967-020-02344-6>.
- Bajaj A, Purohit HJ Understanding SARS-CoV-2: genetic diversity, transmission and cure in human. *Indian J. Microbiol.* 2020; 60: 398-401. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12088-020-00869-4>.
- Shen Z, Xiao Y, Kang U, Ma W, Shi L, Zhang L, et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(15): 713-720. DOI: <http://doi.org/10.1093/cid/ciaa203>.
- Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117(17): 9241-9243. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>.
- WHO. A new strategy of control of COVID-19. (ВОЗ. Обновленная стратегия борьбы с COVID-19.) 14.04.2020 URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/strategies-plans-and-operations> (дата обращения 20.05.2020).
- WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-74. <https://www.who.int/docs/default-source/coronavimse/situation-reports/20200403-sitrep-74-covid-19-mp.pdf>. Published April 3, 2020. Accessed April, 5, 2020.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- WHO. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-irnplications-for-ipc-precaution-recommendations>. Published March 29, 2020. Accessed April 15, 2020.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020; 395(10223): 514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronavi-

- ruses. *Trends microbiol.* 2016; 24(6): 490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.
11. How Coronavirus Spreads. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>. Published April 2, 2020. Accessed April 15, 2020.
 12. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020; 104(3): 246-251. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
 13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2): 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 14. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020; 172(9): 577-582. doi: 10.7326/M20-0504.
 15. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(10): 2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
 16. Symptoms of Coronavirus. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Published March 20, 2020. Accessed April 15, 2020.
 17. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11): 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
 18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 19. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020; 323(16): 1612-1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326.
 20. 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. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
 21. American college of chest physicians/Society of critical care medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20(6): 864-874.
 22. Orlov YuP, Dolgikh VT, Vereshchagin EI, Lukach VN, Govorova NV, Kokhno VN, et al. Is there a relationship between iron metabolism and COVID-19 course. *Herald of Anesthesiology and Critical Care Medicine.* 2020; 17(4): 6-13. Russian (Орлов Ю.П., Долгих В.Т., Верещагин Е.И., Лукач В.Н., Говорова Н.В., Кохно В.Н. и др. Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17, № 4. С. 6-13.)
 23. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Goloshumov NP, Agadzhanian VV. Innovative laboratory techniques in sepsis diagnosis. *Polytrauma.* 2018; (1): 52-59. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Голошумов Н.П., Агаджанян В.В. Инновационные лабораторные технологии в диагностике сепсиса // Политравма. 2018. № 1. С. 52-59.)
 24. Ustyantseva IM, Kulagina EA, Aliev AR, Agadzhanian VV. A relationship of extended inflammation parameters of hematological analysis (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) with risk of infection in polytrauma. *Polytrauma.* 2019. (3): 6-15. Russian (Устьянцева И.М., Кулагина Е.А., Алиев А.Р., Агаджанян В.В. Взаимосвязь расширенных параметров воспаления гематологического анализа (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) с риском развития инфекции при политравме // Политравма. 2019. № 3. С. 6-15.)

Сведения об авторах:

Устьянцева И.М., д.б.н., профессор, заместитель главного врача по клинической лабораторной диагностике, ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия; профессор кафедры медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Зинченко М.А., врач клинической лабораторной диагностики, ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия.

Гусельникова Ю.А., врач-эпидемиолог отдела качества лечения, ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия.

Кулагина Е.А., врач клинической лабораторной диагностики, ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия.

Алиев А.Р., врач клинической лабораторной диагностики, ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия.

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор, советник главного врача ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия.

Information about authors:

Ustyantseva I.M., doctor of biological sciences, professor, deputy chief physician of clinical laboratory diagnostics, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia, professor at chair of medical biochemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Zinchenko M.A., physician of clinical laboratory diagnostics, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia.

Guselnikova Yu.A., epidemiologist at management quality department, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia.

Kulagina E.A., physician of clinical laboratory diagnostics, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia.

Aliev A.R., physician of clinical laboratory diagnostics, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia.

Agadzhanian V.V., MD, PhD, professor, chief physician's adviser, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia.

Адрес для переписки:

Устьянцева И.М., ГАУЗ ККЦОЗШ, ул. 7 микрорайон, № 9, г. Ленинск-Кузнецкий, Кемеровская область, Россия, 652509
Тел: +7 (384-56) 2-38-88
E-mail: irmaust@mail.ru

Address for correspondence:

Ustyantseva I.M., Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, 7th district, 9, Leninsk-Kuznetsky, Kemerovo region, Russia, 652509
Tel: +7 (384-56) 2-38-88
E-mail: irmaust@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 01.12.2020**Рецензирование пройдено:** 04.12.2020**Подписано в печать:** 11.12.2020**Received:** 01.12.2020**Review completed:** 04.12.2020**Passed for printing:** 11.12.2020