

## **ВЛИЯНИЕ СИСТЕМОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА РИСК РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**



**ВОЕННОВ О.В.,**

д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, [ovoennov@yandex.ru](mailto:ovoennov@yandex.ru)



**ЗУБЕЕВ П.С.,**

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, [kafedra.smp@mail.ru](mailto:kafedra.smp@mail.ru)



**МОКРОВ К.В.,**

заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ Нижегородской области «Городская больница № 33 Ленинского района г. Нижнего Новгорода», [drmokrov@yandex.ru](mailto:drmokrov@yandex.ru)



**ФЁДОРОВ М.Е.,**

к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации госпиталя (клинического) ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Нижегородской области», [fedme@mail.ru](mailto:fedme@mail.ru)



**ГУНДЕРЧУК О.Н.,**

к.м.н., заведующая отделением медицинской реабилитации ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 3» (Нижегородский гериатрический центр), [gundles@yandex.ru](mailto:gundles@yandex.ru)

**Работа посвящена оценке риска развития острой дыхательной недостаточности и летального исхода у пациентов с COVID-19 при манифестации системного воспалительного ответа.**

**Ключевые слова:** острая дыхательная недостаточность, системный воспалительный ответ, COVID-19.

### **IMPACT OF SYSTEMIC INFLAMMATION ON THE RISK OF DEVELOPING ACUTE RESPIRATORY FAILURE AND LETHALITY IN PATIENTS WITH COVID-19**

Voennov O., Zubeev P., Mokrov K., Fedorov M., Gundarchuk O.

The article is dedicated to the risk assessment of developing acute respiratory failure and lethal outcome in patients with COVID-19 and manifested systemic inflammatory response.

**Key words:** acute respiratory failure, systemic inflammatory response, COVID-19.

#### **Введение**

COVID-19 – заболевание, имеющее множество клинических вариантов течения [1, 2, 3, 4]. Легкие формы болезни протекают в виде назофарингита и могут проходить практически бессимптомно [2, 3, 4].

В то же время у значительной части пациентов заболевание протекает в тяжёлой форме [5, 6, 7]. В этом случае ведущим клиническим синдромом, по поводу которого больные госпитализируются в стационар и отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), является синдром острой дыхательной недостаточности (ОДН) [6, 8, 9]. Патогенез ОДН и клинические проявления ОДН аналогичны острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [10, 11, 12].

Причины такого клинического разнообразия заболевания до конца не совсем понятны. Возможно, это связано с различными индивидуальными особенностями рецепторов и плотностью рецепторных полей, ответственных за проникновение вируса в организм человека, в том числе рецепторов

ангиотензинпревращающего фермента – 2 (АПФ-2) [13, 14]. В то же время многообразие клинических вариантов течения может зависеть от индивидуальных особенностей исходного иммунного статуса и иммунного ответа на инвазию вируса SARS-CoV2 [15].

В целом ряде исследований показано важное влияние синдрома «генерализованного воспаления» и «цитокинового шторма» на тяжесть клинических симптомов заболевания [15]. При этом отмечается преобладание активности провоспалительных факторов над противовоспалительными [12].

Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор не изучены вопросы, связанные с влиянием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) на риск развития симптомов ОДН и летальности [11, 12].

### Цель исследования

Изучить зависимость риска развития ОДН и летального исхода от наличия системного воспалительного ответа у пациентов с COVID-19.

### Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в период с мая 2020 г. по май 2021 г. в инфекционные стационары Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета Минздрава России, ГБ – 33 и ГКБ – 3 г. Нижнего Новгорода.

В выборку не включали больных, у которых на момент поступления были выявлены нарушения сознания (оглушение, сопор, кома), сепсис и септический шок, а также пациентов в агональном состоянии. Были отобраны 50 медицинских карт больных, у которых во время лечения в стационаре не было выявлено признаков ССВО (1-я группа), и 50 медицинских карт больных, у которых были выявлены признаки ССВО (2-я группа).

ССВО у пациентов устанавливали при наличии температуры более 38,5°C, тахикардии с ЧСС более 90 уд/мин, тахипноэ с частотой дыхательных движений (ЧДД) более 20 в мин., лейкоцитоза или лейкопении [4].

К симптомам ОДН относили жалобы на чувство нехватки воздуха, удушье, тахипноэ с ЧДД более 20 в мин., форсированное дыхание, снижение SpO<sub>2</sub> до <93% [4]. Тяжесть состояния больных по шкале NEWS составляла от 2 до 18 баллов.

Сравнение 1-й и 2-й групп проводилось по следующим критериям. Оценивались данные клинических исследований:

шкалы для оценки нарушения сознания и комы Глазго (ШКГ), шкалы оценки делирия, температуры, ЧДД, ЧСС, SpO<sub>2</sub>, инструментальных исследований (РГК, КТ лёгких, ЭХО-КС), лабораторных исследований (С-реактивного белка [СРБ], D-димера, IL-6, натрий-уретического пептида (NT-proBNP), кислотно-основного состояния (КОС), лактата, прокальцитонина), тяжесть состояния по шкале NEWS. Учитывались пол, возраст, индекс коморбидности Charlson, выраженность и методы коррекции ОДН, длительность и исходы госпитализации. Диагноз «сепсис» устанавливался на основании критериев сепсис-3.

Биохимические исследования проводились с помощью следующего оборудования и диагностических тест-систем: анализаторов для определения СРБ – «Bekman Coulter AU 680», для определения D-димера – «Sysmex CA-660», для определения IL-6 – «Alisei Q.S.», для определения NT-proBNP – «Access», для исследования КОС и лактата крови – «GEM Premier 3500», для определения содержания прокальцитонина (ПКТ) – «KYPTOR compact PLUS». Эхокардиокопия сердца (Эхо-КС) проводилась с помощью аппарата «Mindray M7».

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программ Microsoft Office Excel и Statistica 6.0. Для оценки характера распределения данных в выборках использовался критерий Шапиро–Уилка. С учётом асимметрии выборок значения дискретных и непрерывных количественных показателей были представлены в виде медианы и процентилей Me (P25; P75). Качественные показатели – в виде частоты признака (n). Парное сравнение с оценкой статистической значимости различий в группах для количественных показателей производилось методом Манна–Уитни (критерий U). Статистически значимым считали различие при p<0,05.

Лечение пациентов осуществлялось согласно актуальным Временным рекомендациям по лечению пациентов с COVID-19.

### Результаты и обсуждение

В таблице на с. 24 указаны показатели, характеризующие состояние пациентов 1-й и 2-й групп за время госпитализации в стационаре.

Как следует из таблицы, 1-ю группу составили 50 пациентов, из них – 22 мужчины, 28 женщин, средний возраст – 56 (53; 59) лет. Параметры: СРБ – не более 10, значения D-димеров не увеличены, ЧДД <20 в миню, SpO<sub>2</sub> >91% у всех пациентов, степень поражения лёгких – КТ–1. Нарушений КОС, сознания, энцефалопатии, дели-

## Показатели, характеризующие пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа, n=50	2-я группа, n=50	Критерий U (p)
Мужчины, чел.	22	24	-
Женщины, чел.	28	26	-
Возраст, лет	56 (53; 59)	70 (63; 75)	122,5 (p<0,01)
Наличие симптомов ОДН за время госпитализации, чел.	2	36	-
Максимальное значение СРБ за время госпитализации, г/л	6 (5; 7)	99 (77; 129)	0 (p<0,001)
Максимальное значение ЧДД за время госпитализации	18 (17; 18)	28 (26; 31)	2,5 (p<0,001)
Минимальное значение SpO <sub>2</sub> за время госпитализации, %	96 (95; 97)	84 (78; 88)	41 (p<0,01)
КТ	1 (1; 1)	2 (2; 3)	23 (p<0,01)
Тяжесть состояния по шкале NEWS, баллы	3 (2; 5)	10 (7; 16)	16 (p<0,01)
Увеличение значений D-димеров, чел.	0	50	-
Нарушения КОС, чел.	0	18	-
Энцефалопатия/делирий, чел.	0	12	-
Увеличение значений IL-6, чел.	0	12	-
Увеличение значений NT-proBNP, чел.	0	12	-
Увеличение значений прокальцитонина, чел.	0	6	-
Увеличение значений лактата, чел.	0	18	-
Наличие сопутствующей патологии, чел.	5	46	-

рия не было. Значения IL-6, NT-proBNP были в пределах референсных интервалов. Сопутствующая патология выявлена всего у 5 чел. (10%).

2-ю группу составили также 50 пациентов, из них – 24 мужчины, 26 женщин, средний возраст – 70 (63; 75) лет. Группа оказалась неоднородной по значениям изучаемых параметров, что заметно в большой вариации значений изучаемых параметров. Так, СРБ определялся в диапазоне 28–175, D-димеры – в диапазоне от 1500 до 10 000, ЧДД – от 21 до 38 в мин., SpO<sub>2</sub> – в диапазоне 72–96%, КТ – 1–4. Имелись нарушения КОС, сознания, энцефалопатия. Делирий регистрировали у 12 чел. Значения IL-6 и NT-proBNP были увеличены также у 12 чел. Увеличение содержания лактата регистрировали у 18 чел, прокальцитонина – у 6 чел. Сопутствующая патология выявлена у 46 чел. (92%).

Особенности пациентов в группах заключались в следующем.

В 1-й группе было выявлено всего 2 пациента с симптомами ОДН (4%), из них – 1 мужчина, 1 женщина, средний возраст – 64 (63; 65) года. Значения СРБ – не более 10. Значение D-димеров не было увеличено, ЧДД увеличилась до 22 в мин., SpO<sub>2</sub> – со снижением до 91%. У этих пациентов отмечалась картина поражения лёгких (КТ–1),

нарушения КОС, сознания. Энцефалопатии, делирия не было, значения IL-6 и NT-proBNP – в пределах нормы. Оба пациента – с выраженным коморбидным фоном. У 1 пациента – сопутствующие заболевания (ИБС, ХСН, ФП, ГБ, СД). У 1 пациентки – миастения. Применяемые методы коррекции ОДН – оксигенотерапия (ОТ), неинвазивная искусственная вентиляция лёгких (НИВЛ).

У остальных 48 больных 1-й группы симптомов ОДН не было. Среди них – 21 мужчина, 27 женщин, средний возраст – 55 (53; 58) лет. Значения изучаемых показателей: СРБ – 5 (6; 7), значения D-димеров не увеличено. ЧДД – 18 (17; 18) в мин, SpO<sub>2</sub> – 97 (96; 97)%. КТ–1, нарушений КОС, сознания, энцефалопатию, делирий не отмечали. Значения IL-6 и NT-proBNP – в пределах нормы. Сопутствующая патология выявлена у 3 чел.

В течение заболевания у пациентов 1-й группы были отмечены следующие особенности: температура нормализовалась, состояние улучшалось в течение 5–7 дней, средняя длительность госпитализации составила 12 (9; 14) дней. Летальных исходов не было.

Таким образом, у пациентов без признаков СВО симптомы ОДН отмечали лишь в 4% случаев, а коморбидность – в 10% слу-

чаев. У пациентов с ОДН без СВО коморбидность отмечалась в 100% случаев. Следовательно, у пациентов без СВО явления ОДН были связаны с коморбидностью, легко корригировались и не приводили к летальному исходу.

Среди пациентов 2-й группы ОДН была выявлена у 36 пациентов (72%), из них – у 17 мужчин и у 19 женщин, их средний возраст составил 70 (64; 75) лет. У большинства пациентов (28 чел.) симптомы ОДН развивались на 5–7 сутки от начала заболевания, что явилось показанием для их госпитализации. У 8 больных симптомы ОДН развивались в более поздние сроки – на второй неделе от начала заболевания уже в стационаре. У пациентов с симптомами ОДН изучаемые показатели составляли: СРБ – 100 (80; 133), D-димеры – в диапазоне от 1000 до 10 000 Ед, ЧДД – 29 (26; 32) в мин.,  $SpO_2$  – 83 (77; 87)%, объём поражения лёгких – КТ – 2–4. Нарушения КОС были выявлены у 18 больных, нарушения сознания, энцефалопатия, делирий – у 12 чел., значения IL-6 и NT-проBNP были увеличены также у 12 чел., увеличение лактата отмечены у 18 чел., увеличение прокальцитонина – у 6 чел. Сопутствующая патология была у всех 36 пациентов, индекс коморбидности составил 3 (2; 4) баллов. Диагноз «сепсис» был установлен 14 больным: в 2 случаях – до 7 дней от начала заболевания, в 7 случаях – во время 2-й недели заболевания, в 5 случаях – во время 3-й недели заболевания.

Для коррекции ОДН использовались следующие методы: ОТ, НИВЛ, ИВЛ. У выживших пациентов 2-й группы с симптомами ОДН температура сохранялась до 10–14 дней, средняя длительность госпитализации составила 21 (17; 23) день.

Летальные исходы были выявлены у 12 пациентов 2-й группы с симптомами ОДН, из них – 8 мужчин, 4 женщины, средний возраст – 70 (72; 80) лет. У больных с летальным исходом изучаемые показатели составляли: СРБ – 127 (92; 158), D-димеры – в диапазоне от 5000 до 10 000 Ед, ЧДД – 32 (29; 35) в мин,  $SpO_2$  – 77 (75; 83)%, КТ – 3 (3; 4). У всех пациентов отмечены нарушения КОС, сознания, энцефалопатия, делирий, увеличение значений IL-6 и NT-проBNP, лактата. Увеличение прокальцитонина отмечено в 6 случаях. Увеличение содержания прокальцитонина свидетельствовало о бактериальной природе сепсиса. То есть в 50% случаев ОДН у пациентов с летальным исходом имела место на фоне бактериального сепсиса (как компонент синдрома полиорганной недостаточности [СПОН]). При-

соединение бактериальной инфекции происходило на 2-й или 3-й неделе от начала заболевания и всегда ухудшало тяжесть состояния пациентов, а в 4 случаях привело к летальному исходу.

Сопутствующая патология выявлена у всех погибших пациентов, индекс коморбидности составлял 4 (4; 5) баллов. Значения СДЛА были увеличены у всех больных и составили в среднем 35 (32; 45) мм рт. ст. Данный факт легочной гипертензии мог быть связан с развитием тромбоза легочных сосудов как одного из механизмов развития ОДН у пациентов с COVID-19 [16]. У больных с летальным исходом отмечалось постепенное или внезапное ухудшение состояния, *повышенная* температура сохранялась до 10–15 дней, средняя длительность госпитализации до наступления смерти составила 15 дней (10; 32).

У 14 чел. 2-й группы ССВО не сопровождался симптомами ОДН. Среди них были 7 мужчин и 7 женщин со средним возрастом 59 (58; 61) лет. При этом имели место следующие значения изучаемых показателей: СРБ – 45 (25; 65), D-димеры были увеличены в диапазоне от 1000 до 1 500 Ед, ЧДД – до 19 (19; 20) в мин.,  $SpO_2$  – 95 (94; 95)%. КТ – 1 (1; 2). Нарушений КОС, сознания, энцефалопатии, делирия выявлено не было. Значения IL-6 и NT-проBNP, лактата, прокальцитонина не увеличены. Индекс коморбидной патологии составил 1 (1; 2). У этих больных температура нормализовалась, состояние улучшалось в течение 5–7 дней, Ме дней госпитализации – 12 (9; 14). Летальных исходов не было.

Как следует из полученных результатов, у пациентов без ССВО вероятность развития симптомов ОДН значительно меньше (в 18 раз), чем у пациентов с ССВО. Больные 1-й и 2-й групп различались между собой по возрасту – 56 (53; 59) и 70 (63; 75) лет, соответственно. То есть более возрастные пациенты были более склонны к развитию ССВО. Также у более возрастных пациентов возникала и ОДН. Вместе с тем различия по возрасту среди умерших и выживших пациентов с ОДН выявлено не было.

Среди умерших больных изолированная ОДН как причина смерти встречалась в 2 случаях. В 10 случаях ОДН была компонентом СПОН. В посмертных эпикризах диагноз ОССН был выставлен в 10 случаях, ОРДС – в 8 случаях, отек легких (ОЛ) – в 8 случаях, острая почечная недостаточность (ОПН) – в 7 случаях, отек мозга (ОМ) – в 7 случаях, сепсис/СПОН – в 7 случаях. Таким образом, чаще всего летальный исход у пациентов с ОДН



развивался как компонент ПОН (комбинация ОДН, церебральной недостаточности, ОССН, ОПН), а более чем в половине случаев – как проявление сепсиса, в том числе из-за присоединения бактериальной инфекции.

Данные факты подтверждают мнение о том, что COVID-19 вызывает мультиорганный поражение и не является исключительно респираторной инфекцией, а летальные исходы связаны с выраженными ССВО, коморбидностью и чаще всего с формированием СПОН.

## Заключение

У пациентов с ССВО вероятность развития симптомов ОДН была значительно выше (в 18 раз), чем у пациентов без ССВО. При развитии ССВО симптомы ОДН развивались в 72% случаев. На первой неделе заболевания ОДН развивалась как синдром моносистемного поражения, а на второй и третьей неделях чаще как компонент СПОН у пациентов с сепсисом. Вероятность ОДН, СПОН и летального исхода увеличивалась по мере нарастания значений маркеров воспалительного ответа (СРБ) и коморбидности.

## Литература

1. Chilamakuri R., Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics // *Cells*. – 2021 Jan 21; 10(2):206. doi: 10.3390/cells10020206.
2. Yiyin Chen, Sabra L. Klein, Brian T. Garibaldi, Huifen Li, Cunjin Wu, Nicole M. Osevala, Taisheng Li, Joseph B. Margolick, Graham Awelec, Sean X. Leng. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention // *Ageing Res Rev*. – 2021 Jan; 65:101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205. Epub 2020 Oct 31
3. Anshika Sharma, Isra Ahmad Farouk, Sunil Kumar Lal. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention // *Viruses*. – 2021 Jan 29; 13(2):202. doi: 10.3390/v13020202
4. Zhiru Gao, Yinghui Xu, Chao Sun, Xu Wang, Ye Guo, Shi Qiu, Kewei Ma. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19 // *J. Microbiol Immunol Infect*. – 2021 Feb; 54(1): 12–16. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001
5. Vrishali S. Saliyan, Jessica A. Wright, Peter T. Vedell, Sanjana Nair, Chenxu Li, Mahathi Kandimalla, Xiaojia Tang, Eva M. Carmona Porquera, Krishna R. Kalari, Karunya K. Kandimalla. COVID-19 Transmission, Current Treatment and Future Therapeutic Strategies // *Mol. Pharm.* – 2021 Mar 1; 18(3):754–771. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608. Epub 2021 Jan 19.
6. Sayeeda Rahman, Maria Teresa Villagomez Montero, Kherie Rowe, Rita Kirton, Frank Kumik Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence // *Expert Rev Clin.Pharmacol*. – 2021 May; 14(5):601–621. doi: 10.1080/17512433.2021.1902303
7. Joydeb Majumder, Tamara Minko. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19 // *AAPS J*. – 2021 Jan 5; 23(1):14. doi: 10.1208/s12248-020-00532-2
8. Kelvin Kai-Wang To, Siddharth Sridhar, Kelvin Hei-Yeung Chiu, Derek Ling-Lung Hung, Xin Li, Ivan Fan-Ngai Hung, Anthony Raymond Tam, Tom Wai-Hin Chung, Jasper Fuk-Woo Chan, Anna Jian-Xia Zhang, Vincent Chi-Chung Cheng, Kwok-Yung Yuen. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic // *Emerg Microbes Infect*. – 2021 Dec; 10(1):507–535. doi: 10.1080/22221751.2021.1898291
9. Marcus J.C. Long, Yimon Aye. Science's Response to CoVID-19 // *Chem Med Chem*. – 2021 Aug 5; 16(15):2288–2314. doi: 10.1002/cmdc.202100079
10. Seyed Hamid Safiabadi Tali, Jason J. Le Blanc, Zubi Sadiq, Oyejide Damilola Oyeuwunmi, Carolina Camargo, Bahareh Nikpour, Narges Armanfard, Selena M. Sagan, Sana Jahanshahi-Anbui. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / COVID-19 Detection // *Clin Microbiol Rev*. – 2021 May 12; 34(3):e00228-20. doi: 10.1128/CMR.00228-20
11. Bogna Grygiel-Górniak, Mary-Tiffany Oduah. COVID-19: What Should the General Practitioner Know? // *Clin Interv Aging*. – 2021 Jan 7; 16:43–56. doi: 10.2147/CIA.S268607
12. Girish Gilly Munavalli, Rachel Guthridge, Siri Knutsen-Larson, Amy Brodsky, Ethan Matthew, Marina Landau. COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment // *Arch Dermatol Res*. – 2022 Jan; 314(1):1–15. doi: 10.1007/s00403-021-02190-6
13. Chris R. Triggler, Devendra Bansal, Hong Ding, Md Mazharul Islam, Elmoubashar Abu Baker Abd Farag, Hamad Abdel Hadi, Ali A. Sultan. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic // *Front Immunol*. – 2021 Feb 26; 12:631139. doi: 10.3389/fimmu.2021.631139
14. Zachary A. Krumm, Grace M. Lloyd, Connor P. Francis, Lith H. Nasif, Duane A. Mitchell, Todd E. Golde, Benoit I. Giasson, Yuxing Xia. Precision therapeutic targets for COVID-19 // *Virology*. – 2021 Mar 29; 18(1):66. doi: 10.1186/s12985-021-01526-y
15. Xi Yongzhi. COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: an old and new Issue // *Microbes Infect*. – 2021 Dec; 10(1):266–276. doi: 10.1080/22221751.2021.1884503
16. Военнов О.В., Загреков В.И., Бояринов Г.А., Гераськин В.А., Бояринова Л.В. Механизмы развития лёгочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы) // *Медицинский альманах*. – 2020. – № 3(64). – С. 15–26. ■