

УДК 616.98-036-07-08:578.834.11

**ДИНАМИКА МАРКЕРОВ
ГИПЕРЦИТОКИНЕМИИ
У РЕАНИМАЦИОННЫХ ПАЦИЕНТОВ
С COVID-19**

Зыбин Константин Дмитриевич – канд. мед. наук
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар*

Астахова Елена Олеговна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар*

Кузнецова Маргарита Петровна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар*

Носков Алексей Андреевич
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар*

Лобурь Елизавета Игоревна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар*

Мусаева Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар*

В статье представлен анализ динамики маркеров гиперцитокинемии у 34-х пациентов с диагнозом SARS-CoV-2, находящихся 21 день в отделении реанимации и интенсивной терапии Краевой клинической больницы № 2.

Ключевые слова: ГИПЕРЦИТОКИНЕМИЯ, COVID-19, МАРКЕРЫ ГИПЕРЦИТОКИНЕМИИ

UDC 616.98-036-07-08:578.834.11

**DYNAMICS OF HYPERCYTOKINEMIA
MARKERS IN INTENSIVE CARE PATIENTS
WITH COVID-19**

Zybin Konstantin Dmitrievich – MD
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar*

Astakhova Elena Olegovna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar*

Kuznetsova Margarita Petrovna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar*

Noskov Alexey Andreevich
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar*

Lobur Elisaveta Igorevna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar*

Musayeva Tatyana Sergeevna – MD
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar*

The article presents an analysis of the dynamics of hyper-cytokemia markers in 34 patients with SARS-CoV-2 diagnosis during 21 days stay in intensive care department of Region clinic hospital Nr 2.

Key words: HYPERCYTOKINEMIA, COVID-19, MARKERS OF HYPERCYTOKINEMIA

Введение

В январе 2020 г. в мире появилось новое инфекционное заболевание, вызванное вирусом рода Betacoronavirus – SARS-CoV-2. Специфическими признаками коронавирусной пневмонии стало сочетание тяжелого воспаления, окислительного стресса и усиленного иммунного ответа. Причиной тяжелого течения COVID-19 является неадекватный иммунный ответ на возбудителя. Он проявляется гиперцитокинемией, т. е. неконтролируемой и чрезмерной нагрузкой провоспалительных цитокинов. Это явление получило название цитокиновой бури, которая может привести к острому повреждению легких, острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) и даже смерти [1, 5, 6]. Такое поведение организма тяжело спрогнозировать, однако, существует ряд маркеров гиперцитокинемии, которые могут позволить своевременно определять развитие цитокинового шторма [3].

Цель исследования

Оценить динамику маркеров гиперцитокинемии у реанимационных пациентов с COVID-19.

Материал и методы исследования

В исследование включено 84 реанимационных пациента с COVID-19 в возрасте от 25 до 84-х лет. К лабораторным показателям, потенциально свидетельствующим о начале цитокинового шторма у пациентов с COVID-19, относятся ферритин, СРБ, температура. Эти реагенты острой фазы, которые коррелируют с уровнем цитокинов, широко доступны в больницах для мониторинга системного воспаления.

Во время исследования у пациентов мониторировали следующие маркеры гиперцитокинемии, позволяющие своевременно начать упреждающую противовоспалительную терапию блокаторами ИЛ-6 (согласно текущим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ): температуру (t),

ферритин, СРБ, абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ), а также процент поражения легочной ткани по КТ (ППЛ) в динамике за 21 день с момента поступления в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) [1, 2, 3].

В зависимости от исходного состояния пациенты были разделены на три группы: 1-я группа – летальная ($n = 27$), 2-я группа ($n = 32$) – выздоровевшие пациенты, 3-я группа ($n = 25$) – выздоровевшие пациенты, которым проводилась таргетная терапия блокаторами цитокинов (таблица 1). В группах пациентов, достоверно не отличающихся по полу и сопутствующей патологии, была проведена одинаковая терапия. В 3-й группе пациентов дополнительно использовали таргетные препараты с учетом текущих рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по лечению COVID-19.

Таблица 1 – Характеристика пациентов в исследуемых группах при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Количество n , человек	27	32	25
Возраст, лет	$75 \pm 11^*$	53 ± 20	50 ± 25
Шкала АРАСНЕ II, балл	$11,7 \pm 4^*$	$6,8 \pm 3,1$	$7,3 \pm 3,3$
Шкала SOFA, балл	$2,2 \pm 2,7$	$2 \pm 1,6$	$2,1 \pm 2$
* – $p < 0,05$.			

Данные в таблице 1 представлены как среднее \pm стандартное отклонение, статистические различия определялись с помощью U-тестов Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение

При анализе полученных результатов у пациентов во всех трех группах с первых суток в крови было выявлено повышение СРБ и ферритина, а также отмечалось увеличение температуры тела и снижение АЧЛ. В 1-й группе больных динамика изменений мониторируемых показателей отличалась от групп выздоровевших пациентов (рисунок 1).

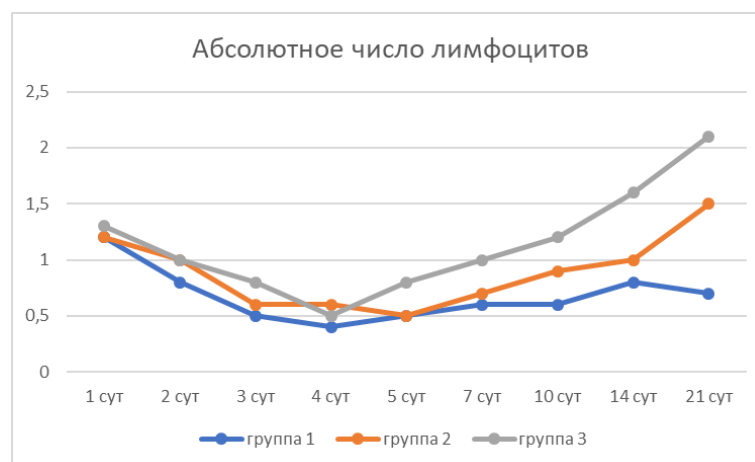


Рисунок 1 – Динамика абсолютного числа лимфоцитов у пациентов с COVID-19 в трех группах (10⁹/л)

Отличительным показателем пациентов 1-й группы был возраст – 75 ± 11 лет в отличие от 2-й и 3-й групп (возраст 53 ± 20 года и 50 ± 25 лет соответственно). В 1-й группе больных показатели СРБ и температуры тела достигали максимальных значений (СРБ – 250 ± 15 мг/л, $t - 37,6 \pm 2$ °С) в течение 7 дней и с 8-го до 21 дня достоверно не изменялись.

Во 2-й и 3-й группах пациентов данные значения достигали максимальных показателей ко вторым суткам (2-я группа: СРБ – 200 ± 15 мг/л, $t - 37,8 \pm 2$ °С, 3-я группа СРБ – 200 ± 25 мг/л, $t - 37,9 \pm 2$ °С). Затем во 2-й группе пациентов к 21-му дню СРБ снизился до 50 ± 15 мг/л, а температура нормализовалась к 14-м суткам. В 3-й группе нормализация monitored показателей достигала: СРБ – к 15 суткам, а температуры – к 8-м суткам. Аналогичная динамика по АЧЛ наблюдалась в каждой группе. В 1-й группе снижение нормы этого показателя наступило ко 2-м суткам и нормализации не происходило, что являлось неблагоприятным прогностическим маркером у пациентов с COVID-19 [4, 5, 6]. Во 2-й группе нормализация АЧЛ наступала к 20-му дню, а в 3-й группе – к 10 дню. Это свидетельствует о более быстрой нормализации иммунного ответа (купирование гиперцитокинемии) при использовании блокаторов цитокинов (рисунки 2–3).

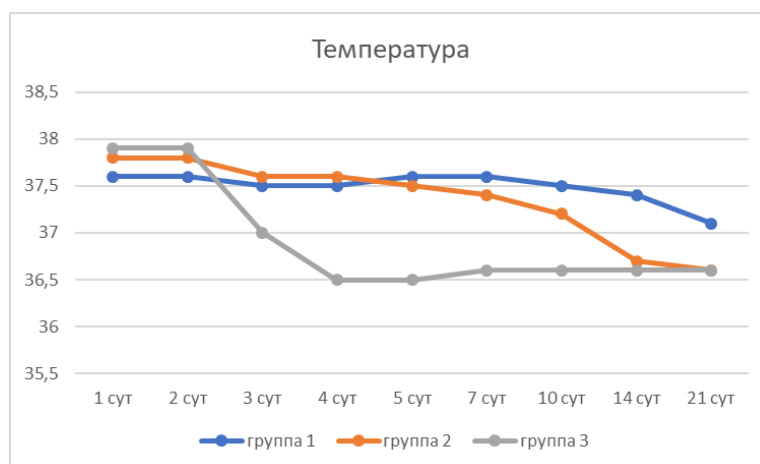


Рисунок 2 – Динамика температуры тела у пациентов с COVID-19 в трех группах, °С

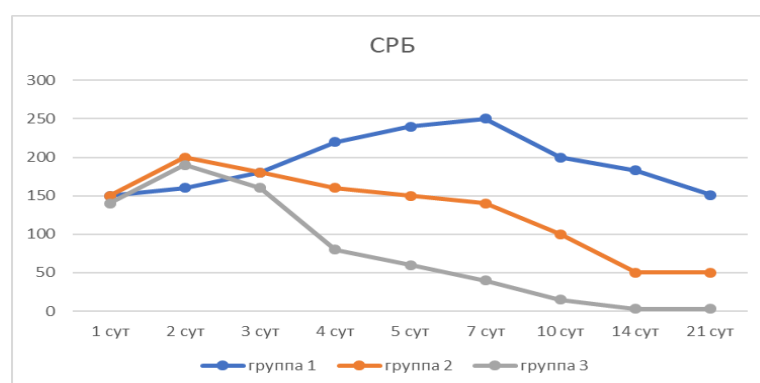


Рисунок 3 – Динамика С-реактивного белка у пациентов с COVID-19 в трех группах, мг/л

Динамика ферритина в крови достоверно не отличалась у пациентов в 1-й и 2-й группах в течение наблюдаемого периода (уровень соответствовал 5–10-кратному повышению). По 3-й группе больных отмечалась пологая кривая снижения уровня ферритина с нормализацией показателя к 20-м суткам наблюдения (рисунок 4).

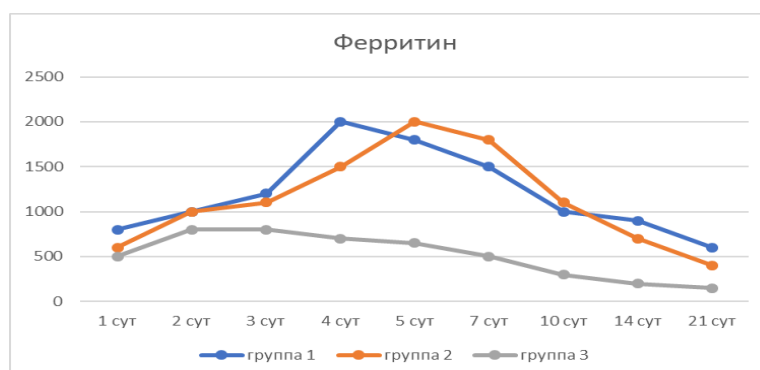


Рисунок 4 – Динамика ферритина в крови пациентов с COVID-19, мкг/л

Важным отличительным признаком в группах пациентов с COVID-19 явилась тяжесть поражения легких. Наибольший ППЛ при поступлении больных наблюдался в 3-й группе, а минимальный – в 1-й группе (1-я группа $41 \pm 5 \%$, 2-я группа $52 \pm 5 \%$, 3-я группа $66 \pm 10 \%$). К 5-му дню произошло пропорциональное увеличение этого показателя (1-я группа $65 \pm 5 \%$, 2-я группа $71 \pm 5 \%$, 3-я группа $75 \pm 5 \%$). К концу периода наблюдения в 1-й группе больных отмечалась отрицательная динамика, а во 2-й и 3-й группах – положительная, причем наиболее выраженная – в 3-й группе (1-я группа $70 \pm 5 \%$, 2-я группа $59 \pm 5 \%$, 3-я группа $60 \pm 5 \%$).

Описанные лабораторные и инструментальные показатели, характеризующие пациентов с COVID-19 1-й группы (летальной), свидетельствуют о «несоответствующем или слабом иммунном ответе». Он, как правило, возникает у возрастных пациентов и с сопутствующими заболеваниями. Таким образом, это может способствовать репликации вируса и усугублению осложнения, связанного с тяжелыми случаями заболевания. Во 2-й группе больных (выживших), где возраст пациентов был существенно меньше, мониторимые показатели имели более позитивную динамику, что обусловлено более адекватным иммунным ответом на возбудителя и быстрой элиминацией вируса. Это положительно сказалось на исходе заболевания.

В целом возникновение цитокинового шторма обусловлено тяжестью заболевания. Независимо от основного механизма противовоспалительное лечение, специально нацеленное на эффект цитокинового шторма, является жизненно важным для выживания пациентов, которые находятся в критическом состоянии с COVID-19 [6, 7, 8, 9, 10]. Об этом свидетельствуют мониторимые показатели в трех группах пациентов и их наиболее ранняя нормализация (относительно остальных групп).

Заключение

На основе полученных результатов в группах пациентов с COVID-19 можно заключить следующее: показатели СРБ и температура тела – наиболее динамичные и атрибутивные маркеры гиперцитокинемии. Их динамика сопоставима с данными КТ в отличие от ферритина. Динамика нарастания уровня цитокинов у пациентов пожилого и старческого возраста более медленная в силу особенностей метаболизма. Ее следует учитывать при назначении таргетной терапии.

Список литературы

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV) : временные метод. рекомендации. Версия 2 (03.02.2020). 2–4 с.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV) : временные метод. рекомендации. Версия 6 (24.04.2020). 30 с.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV) : временные метод. рекомендации. Версия (8.1 01.10.2020). 49–50 с.
4. Costela-Ruiz V., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J., Ruiz C. and Melguizo-Rodríguez L., 2020. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. <<https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S135961012030109X>> [Accessed 15 July 2020].
5. England J., Abdulla A., Biggs C., Lee A., Hay K., Hoiland R., Wellington C., Sekhon M., Jamal S., Shojania K. and Chen L., 2020. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Reviews*, p.100707. <<https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0268960X20300576>> [Accessed 15 July 2020].
6. Johnson B. and Laloraya M., 2020. Cytokine Storm in COVID-19 patients transforms to a Cytokine Super Cyclone in patients with risk factors. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. <<https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S1359610120301167?scrollTo=%23hl0000578>> [Accessed 15 July 2020].
7. Эволюция методических рекомендаций по анестезиолого-реанимационному обеспечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / А. М. Овезов, А. Г. Яворовский, К. Д. Зыбин, Е. В. Ройтман, А. И. Ярошецкий, К. М. Лебединский, М. Ю. Киров, Д. Н. Проценко, И. Б. Заболотских // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2020; 3:8–14.
8. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 : метод. рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / И. Б. Заболотских, М. Ю. Киров, К. М. Лебединский, Д. Н. Проценко, С. Н. Авдеев, А. А. Андреев, Л. В. Арсентьев, В. С. Афончиков, И. И. Афуков, А. А. Белкин, Е. А. Боева, А. Ю. Буланов, Я. И. Васильев, А. В. Власенко, В. И. Горбачев, Е. В. Григорьев, С. В. Григорьев, А. И. Грицан, А. А. Еременко, Е. Н. Ершов, М. Н. Замятин, А. Н.

Кузовлев, А. В. Куликов, Р. Е. Лахин, И. Н. Лейдерман, А. И. Ленькин, В. А. Мазурок, Т. С. Мусаева, Э. М. Николаенко, Ю. П. Орлов, С.С. Петриков, Е. В. Ройтман, А. М. Роненсон, А.А. Смёткин, А. А. Соколов, С. М. Степаненко, В. В. Субботин, Н. Д. Ушакова, В.Э. Хороненко, С. В. Царенко, Е. М. Шифман, Д. Л. Шукевич, А. В. Щеголев, А. И. Ярошецкий, М. Б. Ярустовский // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2020; S1:9–120.

9. *Метаболизм железа в условиях инфекции. Обзор литературы / Ю. П. Орлов, Н. В. Говорова, В. Н. Лукач, Г. А. Байтугаева, А. В. Клементьев, Е. Н. Какуля // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2020;1:90–99.*
10. *Анемия воспаления: особенности, необходимость и возможность коррекции. Обзор литературы / Ю. П. Орлов, Н. В. Говорова, Ю. А. Ночная, В. А. Руднов // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2019;1:16.*