

## Связь фенотипов сепсиса с особенностями лечения пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией

И. А. Русякова\*, Э. З. Шамсутдинова, Л. Б. Гайковая

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

**Для цитирования:** И. А. Русякова, Э. З. Шамсутдинова, Л. Б. Гайковая. Связь фенотипов сепсиса с особенностями лечения пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 29–40. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-29-40> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Ирина Анатольевна Русякова, [ruslyakova777dok@gmail.com](mailto:ruslyakova777dok@gmail.com)

### Резюме

Кластеризация новых подгрупп заболеваний, которые невозможно предсказать, используя только клинические ковариаты, у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП), позволит улучшить подходы к диагностике и будет способствовать адаптации конкретных методов лечения пациентов к их индивидуальным особенностям.

**Цель исследования.** Выделить фенотипы сепсиса у пациентов с ТВП для повышения эффективности терапии и улучшения прогнозирования исхода.

**Материалы и методы.** Провели ретроспективный анализ 664 историй болезни пациентов с сепсисом в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова с 2016 г. по 2023 г. В исследование включили 568 (85,5%) пациентов с ТВП вирусного генеза (группа ТВПв) и 96 (14,5%) пациентов с ТВП бактериального генеза (группа ТВПб). По алгоритму, предложенному С. Seymour W. и соавт., выделили фенотипы сепсиса. Пациентам с ТВП COVID-19 ( $n=293$ , 51,6%) провели генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ). Сравнили выборки пациентов, получивших и не получивших ГИБТ. Информацию обработали статистически в пакетах программ Statistica 10.0 и SPSS.

**Результаты.** Среди всех пациентов выделили 4 фенотипа сепсиса:  $\alpha$ - ( $n=323$ , 48,6%);  $\beta$ - ( $n=128$ , 19,3%);  $\gamma$ - ( $n=87$ , 13,1%);  $\delta$ - ( $n=126$ , 19%). В группе ТВПв наибольшую долю составили пациенты с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса — 295 (51,9%), в то время как в группе ТВПб преобладал  $\delta$ -фенотип — 53 (55,2%). Частота применения ГИБТ при  $\alpha$ -фенотипе сепсиса была выше по сравнению с другими фенотипами: при  $\alpha$ - у 61,8% пациентов, при  $\beta$ - у 16%,  $\gamma$ - у 12,6%, при  $\delta$ - у 9,6%,  $p<0,05$ . Наилучший эффект применения ГИБТ моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 получили у пациентов с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса при ТВП COVID-19 — 87,5% благоприятных исходов,  $p=0,0419$ . При  $\alpha$ - и  $\delta$ -фенотипах сепсиса у пациентов, получивших ГИБТ, бактериальный сепсис развивался значительно реже, чем у не получивших: при  $\alpha$ -фенотипе — у 12,71 vs 23,2%,  $p=0,0131$ ; при  $\delta$ -фенотипе — у 25,0 vs 70,41%,  $p=0,0254$ , соответственно.

**Заключение.** Выявленные различия в фенотипах сепсиса у пациентов с вирусной и бактериальной ТВП дают возможность использовать дифференцированный подход при выборе терапевтической тактики ведения больных и точнее прогнозировать осложнения и исходы.

**Ключевые слова:** фенотипы сепсиса; тяжелая внебольничная пневмония; генно-инженерная биологическая терапия; ответная реакция; исход

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Relationship Between Sepsis Phenotypes and Treatment Characteristics of Patients with Viral and Bacterial Pneumonia

Irina A. Ruslyakova\*, Elvina Z. Shamsutdinova, Larisa B. Gaikovaya

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, 47 Piskarevskii prospect, 195067 St. Petersburg, Russia

### Summary

New subgroups of patients with severe community-acquired pneumonia (SCAP) are hardly predicted by the use of clinical covariates; clusterization may significantly improve diagnostic approaches and facilitate the adaptation of specific treatment modalities to patient's individual characteristics.

**The aim of the study.** To identify linking the sepsis phenotype in patients with SCAP and preferable treatment option to forecasting the outcome and improve treatment results.

**Materials and methods.** Case histories of 664 of intensive care unit (ICU) patients with sepsis (2016–2023) from I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University were analyzed. The study included 568 (85.5%) patients with viral SCAP (SCAPv group) and 96 (14.5%) patients with bacterial SCAP (SCAPb group). Sepsis phenotypes were identified using algorithm proposed by Seymour C.W. et al. In SCAP cases associated with

COVID-19 infection ( $n=293$ , 51.6%) patients received genetically engineered biological therapy (GIBT). The study compared two cohorts of patients: those who received GIBT and did not receive GIBT. Data were statistically processed using the Statistica 10.0 and SPSS software packages.

**Results.** Analysis revealed 4 sepsis phenotypes:  $\alpha$ - ( $N=323$ , 48.6%);  $\beta$ - ( $N=128$ , 19.3%);  $\gamma$ - ( $N=87$ , 13.1%);  $\delta$ - ( $N=126$ , 19%). The majority of SCAPv group patients — 295 (51.9%) — had  $\alpha$ -phenotype of sepsis, while  $\delta$ -phenotype prevailed in the SCAPb group — 53 (55.2%). The proportion of patients receiving GIBT and exhibiting  $\alpha$ - sepsis phenotype dominated over other sepsis phenotypes: 61.8% of patients possessed  $\alpha$ - phenotype, whereas  $\beta$ -,  $\gamma$ - and  $\delta$ -phenotypes were determined in 16%, 12.6%, and 9.6% of GIBT patients, respectively ( $P<0.05$ ). The best effect of using monoclonal antibodies to interleukin-6 receptors as a GIBT was obtained in patients with the  $\alpha$ -phenotype sepsis and COVID-19-associated SCAP: 87.5% favorable outcomes,  $P=0.0419$ . Rate of bacterial sepsis was significantly lower in patients with  $\alpha$ - and  $\delta$ -phenotypes of sepsis receiving GIBT vs those who did not receive this therapy: 12.71% vs 23.2% of patients with  $\alpha$ -phenotype,  $P=0.0131$ ; 25.0% vs 70.41% of patients with  $\delta$ -phenotype,  $P=0.0254$ , respectively.

**Conclusion.** Differences in sepsis phenotype between patients with viral or bacterial SCAP may stratify patients for different therapeutic management and more accurately predict potential complications and unfavorable outcome.

**Keywords:** sepsis phenotypes; severe community-acquired pneumonia; genetically engineered biological therapy; response; outcome

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Внебольничная пневмония является одним из наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний [1, 2] и занимает существенную долю в структуре смертности от заболеваний органов дыхания [3]. Основной причиной смерти пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП) является рефрактерная гипоксемия, септический шок (СШ) и органная дисфункция [4]. Реакция макроорганизма при сепсисе может быть различной [5], что, возможно, объясняет гетерогенную клиническую картину, которая многократно увеличивает трудности ранней диагностики и лечения [6]. Начиная с 2010-х гг., во всем мире инициированы многочисленные исследования, посвященные «внутренней» систематизации сепсиса и септического шока [7–11].

Основной тенденцией современных исследований является повышение точности диагностики сепсиса с использованием омик-технологий [12], включая разработку тест-систем в местах оказания медицинской помощи [13]. Другим важным аспектом клинических исследований является получение набора исходных фенотипов и траекторий движения пациентов с помощью методов многомерного анализа, таких как анализ главных компонент [14], факторный анализ и вероятностная [15] или консенсусная кластеризация [16]. Глубокое обучение с подкреплением также стало важным направлением исследований для оценки континуума органной дисфункции при сепсисе [17].

Общей тенденцией между этими инициативами является то, что они оценивают траекторию пациента, включая изучение распространенности каждого фенотипа и его влияния на такие клинические исходы, как долгосрочная выживаемость, резистентность к вазопрессор-

ной поддержке и продолжительность органной поддержки [17–22]. Эпистемология сепсиса сложна и дополняется разнообразными методами распознавания образов, используемыми для получения подклассов сепсиса. Следует помнить, что любой выделенный новый подкласс должен быть оценен на следующих этапах: 1) биологическая достоверность, 2) способность прогнозировать ответ на лечение 3) согласованность и воспроизводимость в других наборах данных [23]. Наиболее воспроизводимым исследованием, посвященным фенотипам сепсиса, на сегодняшний день является исследование С. W. Seymour и соавт. «Эндотипирование сепсиса в неотложной помощи» (Sepsis ENdotyping in Emergency CAre — SENECA), выполненное у нескольких когорт пациентов из 12 центров в течение 5 лет. Фенотипы были воспроизведены ретроспективно в когортах с разными типами сепсиса и применены к трем рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ): ACCESS, PROWESS и ProCESS. Все три РКИ были многоцентровыми и имели обширные клинические данные о биомаркерах сепсиса. В когорте производных SENECA был использован метод согласованных моделей кластеризации  $k$ -средних, который показал, что модель с 4 классами оптимально подходит для выделения фенотипов  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ . Авторы обнаружили, что выделенные фенотипы сепсиса коррелируют с ответной реакцией пациента на лечение, краткосрочными и долгосрочными исходами [24]. Оценка 79 рекомендаций Surviving Sepsis Campaign для 4 фенотипов  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$  у пациентов с сепсисом, на основе анализа данных 42 735 пациентов из баз Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care-IV и eICU Collaborative Research Database, позволила определить наиболее эффективные практики интенсивной терапии [25]. Bruse и со-

авт., применили четыре фенотипа сепсиса, выделенные С. W. Seymour и соавт., к 52 274 пациентам с сепсисом и COVID-19, госпитализированным до и после введения дексаметазона в качестве стандартного лечения, а также к трем когортам пациентов с сепсисом без COVID (сепсис вирусной пневмонии, не связанной с COVID-19, сепсис бактериальной пневмонии и бактериальный сепсис нелегочного происхождения) и продемонстрировал наибольшую эффективность применения дексаметазона у пациентов с  $\delta$ -фенотипом сепсиса [26]. Таким образом, выделение фенотипов при ТВП будет способствовать адаптации использования терапевтических методик [27] к индивидуальным особенностям пациентов [28].

Цель исследования — выделение фенотипов сепсиса у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией для повышения эффективности терапии и улучшения прогноза.

### Материал и методы

В ходе исследования ретроспективно анализировали 664 истории болезни пациентов с ТВП, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова в период с 2016 г. по 2023 г. Из них 568 (85,54%) пациентов с ТВП вирусного генеза (группа ТВПв), и 96 (14,45%) — с бактериальной ТВП (группа ТВПб).

«Сепсис» или/и «септический шок» верифицировали по определению Сепсис-3 (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>). Ретроспективно по алгоритму, предложенному С. W. Seymour и соавт. [24], выделили фенотипы ТВП. Лечение пациентов проводили согласно временным методическим рекомендациям [29] и методическим рекомендациям Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» [30].

Для оценок применяли индекс коморбидности Эликсхаузера (показатель общей тяжести сопутствующих заболеваний, прямо пропорционально прогнозирующий продолжительность пребывания в больнице, больничные расходы и летальность), малые критерии ATS/IDSA (Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society) и следующие шкалы: SOFA, APACHE IV (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation IV), mNUTRIC (Modified Nutrition Risk in Critically Ill Score — показатель риска питания у критически больных пациентов с искусственной вентиляцией легких), NEWS2 (National Early Warning Score — Британская стандартизированная оценка тяжести состояния пациента на основании 7 клинических показателей), A-DROP (Age, Dehydration, Respiratory failure, Orientation disturbance (confusion), and low blood Pressure — модифицированная версия шкалы CURB-65), SMART-COP (Systolic blood pressure, Multilobar infiltrate, Albumin, Respiratory Rate, Tachycardia,

Confusion, low Oxygen, low PH — Австралийская модель выявления пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке и инфузии катехоламинов на основании 8 клинических признаков), SAPS II (new Simplified Acute Physiology Score II — шкала, созданная для оценки тяжести состояния в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и прогноза летальности), шкала комы Глазго (ШКГ).

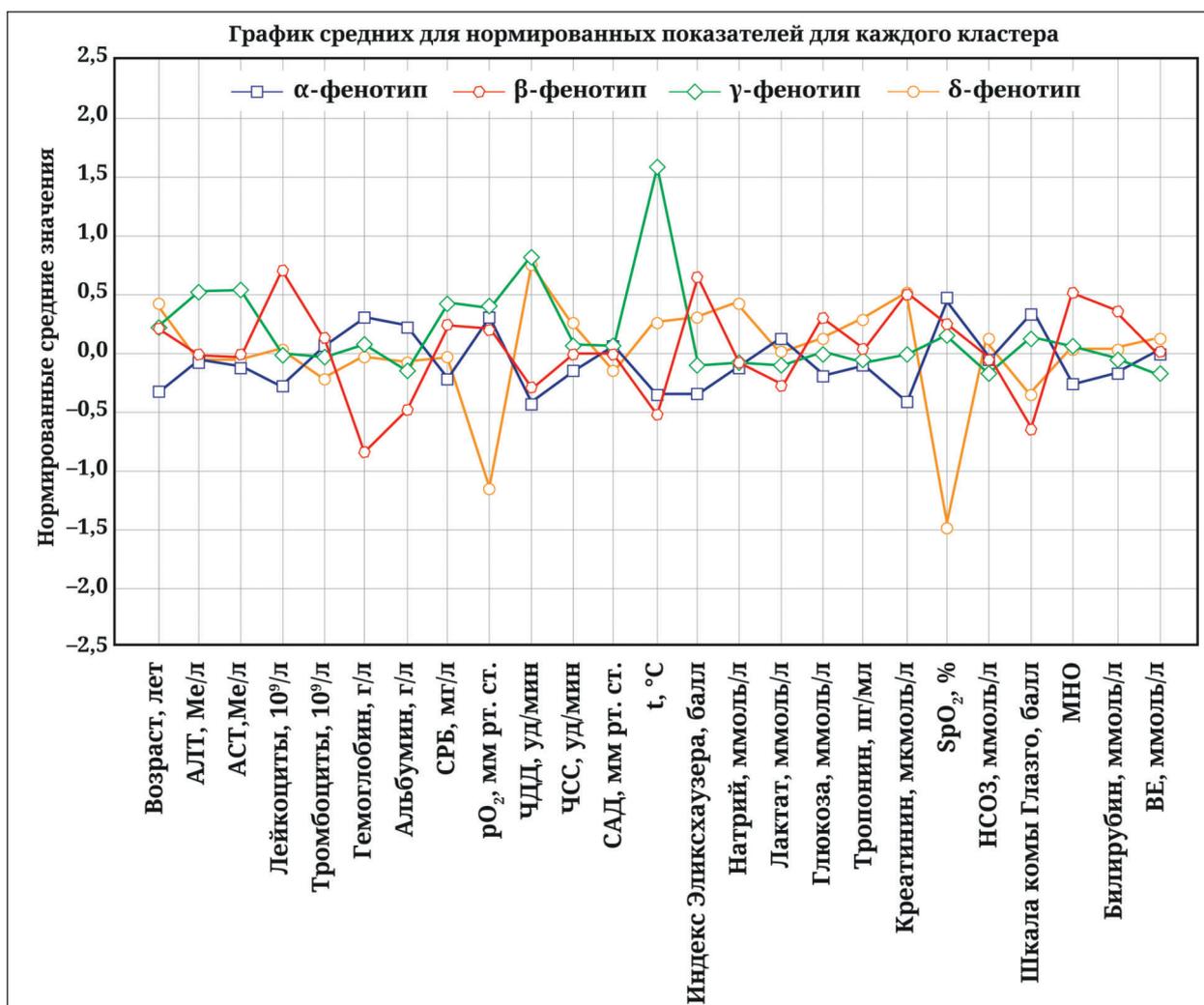
Информацию обработали статистически в пакетах программ Statistica 10.0, SPSS и Stat Research, в Центре статистических исследований, Санкт-Петербург, Россия. Соответствие распределения количественных показателей нормальному оценивали критерием Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении количественных данных их представили в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q1$ – $Q3$ ). При сравнительном анализе 2-х независимых групп использовали  $U$ -критерий Манна–Уитни. Количественные показатели оценивали на предмет равенства медиан нескольких выборок при помощи критерия Краскела–Уоллиса. Структуру качественных показателей представили распределением частот (%), которые сравнение в независимых группах сравнивали с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера. Связь количественных показателей оценивали методом ранговой корреляции Спирмена. Различия измеряемых величин считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Принадлежность субъекта к фенотипу сепсиса определяли на основе 25 клинико-лабораторных характеристик из 29 типичных переменных кластера в данных SENECA, предложенных С. W. Seymour и соавт. (2019). По сравнению с остальными фенотипами  $\alpha$ -фенотип сепсиса был ассоциирован с самой низкой летальностью, и был наиболее распространенным — 48,6% среди всей когорты, что согласуется с результатами исследования С. W. Seymour и соавт. [24]. Кластеризацию фенотипов по 25 клинико-лабораторным параметрам представили на рис. 1.

Средний балл по шкале SOFA в группах пациентов с вирусной и бактериальной ТВП статистически значимо не различался и составил для всех пациентов  $5,34 \pm 2,73$  балла, тогда как в оригинальном исследовании С. W. Seymour и соавт., значение показателя SOFA было ниже — 3,9 балла [24].

Среди всех пациентов выделили 4 фенотипа сепсиса:  $\alpha$ - ( $n=323$ , 48,6%);  $\beta$ - ( $n=128$ , 19,3%);  $\gamma$ - ( $n=87$ , 13,1%);  $\delta$ - ( $n=126$ , 19%). В группе ТВПв наибольшую долю пациентов составил  $\alpha$ -фенотип ( $n=295$ , 51,9%), в то время как в группе ТВПб преобладал  $\delta$ -фенотип ( $n=53$ , 55,2%).



**Рис. 1. Кластеризация фенотипов сепсиса по 25 клинико-лабораторных параметрам.**

**Примечание.** АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; СРБ — С-реактивный белок; pO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; t °C — температура; SpO<sub>2</sub> — пульсоксиметрия; HCO<sub>3</sub> — бикарбонат; BE — избыток (или дефицит) оснований.

Представительство β-фенотипа сепсиса (19,3% от когорты всех пациентов) согласуется с данными исследования Kalimoutou и соавт. [25], в котором пациенты β-фенотипа были широко представлены и имели самый высокий показатель летальности ( $n=2022$ ; ОШ: 0,69; 95% ДИ: 0,50–0,94;  $p=0,01$ ). В то же время в исследовании Bruse и соавт., где представительство в когортах β-фенотипа сепсиса варьировало от 1 до 4%, α-фенотип был связан с наиболее благоприятным исходом, тогда как δ-фенотип — с самой высокой летальностью [26].

Как представили в табл. 1, пациенты с α-фенотипом сепсиса при ТВПв были статистически значимо моложе по сравнению с пациентами с ТВПб: 62,2±13,8 года vs 71,3±13,4 года,  $p=0,001$ . При ТВПб чаще по сравнению с ТВПв регистрировали женщин с δ-фенотипом сепсиса: 36 (67,9%) vs 34 (46, 5%),  $p=0,0173$ , соответственно.

Тяжелая сопутствующая патология со средним значением по индексу коморбидности Эликсхаузера  $\geq 12$  баллов была представлена при δ-фенотипе в группе ТПВв и β-фенотипе — в группе ТВПб. Сопор (ШКГ  $\leq 11$  баллов) при поступлении чаще выявляли при β-фенотипе сепсиса в группе ТВПб. По малым критериям ATS/IDSA [31] наиболее высокий балл ( $\geq 4$  баллов) регистрировали при β- и γ- фенотипах сепсиса в группе ТВПв.

Выраженную гиперферритинемию (1071 (518–1728) мкг/л) регистрировали при β-фенотипе сепсиса в группе ТВПв. Самые высокие значения прокальцитонина — 1,6 (0,5–2,5) нг/мл, и Д-димера — 3,2 (2,0–4,4) мкг/мл — при γ-фенотипе в группе ТВПб, а показатели фибриногена — 6,2 (5,0–7,8) г/л — при γ-фенотипе в группе ТВПв.

При сравнении групп ТВПв и ТВПб по шкале APACHE IV [32] наибольшее значение баллов

Таблица 1. Сравнение фенотипов сепсиса при вирусной и бактериальной ТВИ.

Показатели	Вирусная ТВИ, n=568				Бактериальная ТВИ, n=96				P-value
	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$	
<b>Фенотипы</b>									
Всего, n (%)	295 (51,9%)	121 (21,3%)	79 (13,9%)	73 (12,9%)	28 (29,2%)	7 (7,3%)	8 (8,3%)	53 (55,2%)	
Возраст, лет, (M±σ)	62,2±13,8	73,8±12,7	70,6±12,1	72,3±11,4	71,3±13,4	73,4±14,6	70,6±16,9	68,9±14,0	0,0010
<b>Пол, n (%)</b>									
Женщины	135 (45,8)	63 (52,0)	33 (41,7)	34 (46,5)	13 (46,4)	6 (85,7)	2 (25,0)	36 (67,9)	0,9461
<b>Оценочные системы, Me (Q1-Q3)</b>									
SOFA (балл)	4 (3-6)	6 (5-8)	6 (4-8)	6 (4-8)	2 (1-4)	2 (1-3,5)	5,5 (4,5-6,3)	4 (3-7)	<0,0001
IE (балл)	4 (0-5)	8 (4-13)	5 (3-10)	12 (5-18)	4 (0-8)	13 (5-16,5)	8 (4-9)	10 (4-18)	0,8734
ШКТ (балл)	15 (15-15)	15 (13-15)	15 (14-15)	14 (13-15)	15 (15-15)	11 (8-15)	14,5 (13,8-15)	14 (8-15)	0,5674
AIS/IDSA: Minor criteria (балл)	2 (2-2,5)	4 (3-5)	4 (2-4)	3 (2-4)	1 (0-2)	3 (3-4)	3,5 (2,8-4,5)	2 (1-3)	<0,0001
mNUTRIC, (балл)	3 (3-5)	5 (4-6)	5 (3-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	7 (7-8)	6,5 (4,8-8)	6 (5-7)	0,0002
APACHE IV (балл)	52	126	95	87	70,5	112	110	123	0,0026
	(47-74)	(116-136)	(54,5-126)	(49-125)	(56,3-89,8)	(84,5-117,5)	(91,3-123,3)	(95-159)	
SAPS II (балл)	28 (22-34)	36 (31-43)	33 (30-39)	35 (28-40)	33,5	37	37,5	41	0,0093
					(27,8-38,5)	(36-43,5)	(31,8-37,5)	(33-53)	
<b>Лабораторные показатели, Me (Q1-Q3)</b>									
Ферритин (мкг/л)	716	1071	971	987	680			417,4	0,9437
	(400-1345)	(518-1728)	(455-1649)	(454-1767)	(680-680)			(129,3-606,0)	
Прокальцитонин (нг/мл)	0,1	0,4	0,5	0,6	0,6	1,2	1,6	1,4	0,0001
	(0,1-0,3)	(0,2-1,2)	(0,2-3,7)	(0,2-1,7)	(0,2-2,3)	(0,2-3,1)	(0,5-2,5)	(0,6-5,3)	
Д-Димер (мкг/мл)	0,5	1,5	1,8	1,8	1,4	1,2	3,2	2,9	0,1751
	(0,3-1,4)	(0,7-3,8)	(0,6-4,8)	(0,8-3,5)	(0,9-1,9)	(1,2-1,2)	(2,0-4,4)	(0,7-6,4)	
Фибриноген (г/л)	6,1	6,0	6,2	6,0	2,7	3,8	4,4	4,9	0,0005
	(4,7-7,4)	(4,6-7)	(5,0-7,8)	(4,2-7,7)	(2,1-4,0)	(3,1-3,8)	(4,3-5,1)	(3,1-7,2)	
<b>Интенсивная терапия</b>									
Длительность РП, сут, M±σ	4,1±4,0	7,7±5,9	5,8±3,9	4,7±4,5	2,8±3,0	23,5±26,9	5,8±4,9	4,8±10,1	0,1647
R/F < 250 мм рт. ст., n (%)	208 (70,5)	113 (93,3)	67 (84,8)	61 (83,5)	4 (14,2)	4 (57,1)	5 (62,5)	26 (49,0)	<0,0001
Доза ВП > 0,5 мкг/кг/мин, n (%)	18 (6,1)	53 (43,8)	36 (45,5)	13 (17,8)	7 (25,0)	6 (85,7)	6 (75,0)	19 (35,8)	0,0003
АБТ резерва, n (%)	54 (18,3)	88 (72,7)	54 (68,3)	45 (61,6)	24 (85,7)	7 (100,0)	7 (87,5)	36 (67,9)	<0,0001
<b>Осложнения, n (%)</b>									
ТЭЛА	69 (23,5)	68 (56,6)	38 (48,1)	33 (45,2)	1 (3,7)	4 (57,1)	1 (12,5)	7 (13,2)	0,0170
Бактериальный сепсис	127 (43,0)	80 (66,1)	51 (64,5)	46 (63,0)	21 (75,0)	7 (100,0)	7 (87,5)	39 (73,5)	0,0012
Инвазивный кандидоз	76 (25,7)	43 (35,5)	31 (39,2)	25 (34,2)	4 (14,8)	4 (57,1)	2 (28,5)	8 (15,0)	0,2076
<b>Койко-день и исходы</b>									
Повторный перевод, n (%)	28 (9,5)	7 (5,8)	11 (13,9)	5 (6,8)	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (15,1)	0,6824
Койко-день в ОРИТ, сут, Me (Q1-Q3)	4 (2-8)	7 (4-12)	7 (4-9,5)	5 (3-8)	10	19	8,5	6 (2-10)	<0,0001
					(6,5-14,5)	(8,5-35,5)	(6,5-11)		
Койко-день в стационаре, сут, Me (Q1-Q3)	18 (14-25)	13 (8-21)	17 (9,5-25)	19 (9-27)	14,5	19	9	11,5	0,1363
					(10,5-18,3)	(16,5-47)	(5-10)	(4,8-20,5)	
Неблагоприятные исходы, n (%)	45 (15,2)	115 (95,0)	43 (54,4)	33 (45,2)	11 (39,2)	7 (100,0)	6 (75,0)	34 (64,1)	0,0013

**Примечание.** ТВИ — тяжёлая внебольничная пневмония; IE — Индекс Эликсауэра; ШКТ — шкала комы Глазго; РП — респираторная поддержка; ВП — вазопрессорная поддержка; АБТ резерва — антибиотик резерва; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

при  $\beta$ -фенотипе сепсиса фиксировали в группе ТВПв (126 (116–136) vs 112 (84,5–117,5),  $p=0,0484$ ), а при  $\delta$ -фенотипе — в группе ТВПб (123 (95–159), vs 87 (49–125),  $p=0,0014$ ), в отличие от исследования Bruse и соавт. [26], где у пациентов с  $\beta$ -фенотипом сепсиса средний балл APACHE IV был равен 78 (62–98).

В группе ТВПб  $\beta$ -фенотип сепсиса был ассоциирован с продолжительной госпитализацией в ОРИТ — 19 (8,5–35,5) сут, и в стационаре — 19 (16,5–47) сут, самой продолжительной респираторной поддержкой —  $23,5 \pm 27,0$  сут.

Большинству пациентов с  $\beta$ -фенотипом сепсиса требовалась вазопрессорная поддержка — 6 (85,7%) и антибиотики резерва — 7 (100,0%). Индекс  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$  мм рт. ст. регистрировали у большинства пациентов с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - фенотипами сепсиса при ТВПв, тогда как только у 62,5% пациентов с  $\gamma$ -фенотипом в группе ТВПб фиксировали аналогичное значение индекса.

Наименьшую потребность в вазопрессорной поддержке (норадреналин в дозе свыше 0,5 мкг/кг/мин) регистрировали у пациентов с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса как при ТВПв, так и при ТВПб: 18 (6,1%) и 7 (25,0%) пациентов, соответственно,  $p=0,0003$ . У пациентов с  $\beta$ -фенотипом сепсиса в группе ТВПб чаще по сравнению с группой ТВПв применяли высокие дозы вазопрессорной поддержки: 85,7% vs 43,8%,  $p=0,0305$ .

Применение антибиотиков резерва составило  $\geq 85,5\%$  при  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -фенотипах сепсиса в группе ТВПб. Статистически значимые различия по частоте применения антибиотиков резерва зарегистрировали только между пациентами с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса при вирусной и бактериальной ТВП — 54 (18,3%) vs 24 (85,7%) пациентов;  $p < 0,0001$ .  $\beta$ -фенотип в группе ТВПб осложнился развитием сепсиса у всех пациентов, а у 4 (57,1%) пациентов — инвазивным кандидозом.

Потребность в агрессивной диетотерапии с высоким баллом по шкале mNUTRIC [33] была выше у пациентов с ТВПб, чем с ТВПв: при  $\alpha$ -фенотипе 5 (4–6) vs 3 (3–5) баллов,  $p=0,0002$ ; при  $\beta$ -фенотипе 7 (7–8) vs 5 (4–6) баллов,  $p=0,0055$ ; при  $\gamma$ -фенотипе 6,5 (4,8–8) vs 5 (3–6) баллов,  $p=0,0494$ ; при  $\delta$ -фенотипе 6 (5–7) vs 5 (4–6) баллов,  $p < 0,0001$ . Высокую частоту встречаемости (в среднем  $\geq 56,7\%$ ) тромбоемболии легочной артерии выявили при  $\beta$ -фенотипе в обеих группах ТВП. При всех фенотипах сепсиса продолжительность госпитализации в ОРИТ у пациентов группы ТВПб была выше, чем у пациентов группы ТВПв (табл. 1).

Наибольшее число неблагоприятных исходов зарегистрировали при  $\beta$ -фенотипе вирусного и бактериального сепсиса, что совпадает с исследованием A. Kalimoutou и соавт. [25].

При попарном сравнении госпитальная летальность была выше у пациентов при  $\alpha$ - и  $\delta$ -фенотипах в группе ТВПб по сравнению с таковыми в группе ТВПв: при  $\alpha$ -фенотипе — 11 (39,2%) vs 45 (15,2%),  $p=0,0013$ ; при  $\delta$ -фенотипе — 34 (64,1%) vs 33 (45,2%),  $p=0,0354$ , соответственно.

Различия по фенотипу сепсиса у пациентов с вирусной и бактериальной ТВП представили в табл. 2.

**Анализ пациентов с ТВП COVID-19 в выборках, получивших и не получивших генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ).** Кластеризация на 4 фенотипа сепсиса у пациентов с ТВП COVID-19 в выборках, получивших ( $n=293$ ) и не получивших ( $n=275$ ) ГИБТ, продемонстрировала различия по тяжести состояния, длительности пребывания в стационаре и в ОРИТ, частоте осложнений и летальности (табл. 2).

Среди пациентов с ТВП COVID-19, получивших ГИБТ, наиболее часто выявляли  $\alpha$ -фенотип сепсиса — 181 (61,8%). Они имели более высокий ИМТ: 30,6 (26,7–34,7) кг/м<sup>2</sup> vs 26,9 (24,2–30,8),  $p < 0,0001$ . Индекс  $\text{P/F} < 250$  мм рт. ст. зарегистрирован у 80,7% пациентов, получивших ГИБТ и у 46,5% — не получивших ГИБТ,  $p < 0,0001$ .

Выявили, что онкологических заболеваний и ХОБЛ у пациентов, получивших ГИБТ, было значимо больше: 5 (2,8%) vs 11 (7,8%),  $p=0,0405$  и 5 (2,8%) vs 11 (7,8%),  $p=0,0405$ , соответственно. У пациентов, не получивших ГИБТ, концентрация Д-димера была выше — 0,97 (0,4–2,3) мкг/мл vs 0,4 (0,2–1) мкг/мл;  $p=0,0002$ , в отличие от показателя фибриногена — 6,4 (5,3–7,5) г/л vs 5,5 (4,2–6,6) г/л;  $p=0,0005$ .

Острые сердечно-сосудистые события и бактериальный сепсис преобладали в выборке пациентов, не получивших ГИБТ: 12 (9,7%) vs 0 (0,0%),  $p < 0,0001$ ; 33 (23,2%) vs 23 (12,7%),  $p=0,0131$ , соответственно.

Более длительные сроки от начала заболевания до поступления в ОРИТ и более длительный койко-день в стационаре регистрировали у пациентов, получивших ГИБТ: 10 (8–12) vs 8 (6–14) сут,  $p=0,0090$ ; 19 (15–27) vs 18 (12–24) суток,  $p=0,0203$ , соответственно.

Оценку по шкале NEWS2 [34]  $> 8$  баллов при поступлении в ОРИТ значимо чаще регистрировали у пациентов с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса, получивших ГИБТ: 172 (95,0%) vs 110 (78,0%),  $p < 0,0001$ ; как и оценку по шкале A-DROP [35]  $\geq 5$  баллов — 17 (9,4%) vs 5 (3,5%),  $p=0,0376$ ; в отличие от оценки по шкале SMART-COP [36]  $\geq 5$  баллов — 11 (6,1%) vs 21 (14,9%),  $p=0,0087$ . Оценочный балл по шкале SAPS II [37] у пациентов с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса, получивших ГИБТ, был также статистически значимо выше — 28 (24–35) vs 26 (21–31,8),  $p=0,0155$ .

Таблица 2. Сравнение фенотипов сепсиса у пациентов ТВП COVID-19 с ГИБТ (n=293) и без ГИБТ (n=275)

Показатели	ТВП COVID-19 с ГИБТ (n=293)				ТВП COVID-19 без ГИБТ (n=275)				P-value
	α	β	γ	δ	α	β	γ	δ	
<b>Фенотипы</b>									
Всего, n (%)	181 (61,8)	47 (16,0)	37 (12,6)	28 (9,6)	114 (41,5)	74 (26,9)	42 (15,3)	45 (16,4)	
<b>Характеристика пациентов</b>									
ИМТ кг/м <sup>2</sup> , Me (Q1-Q3)	30,6 (26,6-34,6)	28,4 (25,3-31,1)	29,2 (26-33,2)	26,1 (24,1-32,7)	26,9 (24,2-30,8)	25,8 (23,0-29,8)	25,9 (23,5-31,8)	24,5 (23,4-28)	0,1448
Возраст, лет, M±σ	63,8±15,0	74,9±12,7	71,2±12,9	72,9±12,5	61,1±12,8	72,1±12,5	69,9±11,3	71,2±9,6	0,4060
<b>Сопутствующая патология, n (%)</b>									
ГБ и ИБС	125 (69,0)	43 (91,5)	30 (81,0)	23 (82,1)	94 (66,2)	62 (76,5)	35 (70,0)	79 (80,6)	0,0337
ЦП	6 (3,3)	4 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,8)	5 (6,1)	2 (4,0)	13 (13,2)	0,2398
Онкология	5 (2,7)	6 (12,7)	3 (8,1)	7 (25,0)	11 (7,7)	12 (14,8)	8 (16,0)	23 (23,4)	0,0405
ХОБЛ	5 (2,7)	4 (8,5)	3 (8,1)	3 (10,7)	11 (7,7)	0 (0,0)	4 (8,0)	8 (8,1)	0,0405
ХПН	33 (18,2)	13 (27,6)	10 (27,0)	6 (21,4)	17 (11,9)	9 (11,1)	8 (16,0)	13 (13,2)	0,0167
<b>Оценочные системы</b>									
IE (балл), Me (Q1-Q3)	4 (1-5)	5 (3,5-11)	5 (4-10)	12 (7,3-18,5)	4 (0-5)	10 (4-14)	6 (0-10,8)	12 (5-18)	0,4909
ШКТ (балл), Me (Q1-Q3)	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (13-15)	15 (15-15)	13,5 (12-15)	15 (14-15)	14 (13-15)	0,0293
NEWS2 (балл), Me (Q1-Q3)	9 (8-10)	10 (8-11,5)	9 (8-10)	9 (8-10)	8 (8-8)	9,5 (8-11)	9 (8-10)	8 (8-10)	<0,0001
NEWS2 > 8 баллов, n (%)	172 (95,0)	47 (100,0)	36 (97,3)	27 (96,4)	110 (78,0)	69 (85,2)	43 (86,0)	59 (60,2)	<0,0001
APACHE II (балл), Me (Q1-Q3)	2 (2-3)	4 (3-4)	3 (2-4)	3 (2-3,3)	2 (1-2)	4 (3,3-5)	4 (2-5)	3 (2-4)	0,0088
APACHE IV (балл), Me (Q1-Q3)	17 (9,4)	9 (19,2)	2 (5,4)	6 (21,4)	5 (3,5)	16 (19,8)	5 (10,0)	9 (9,2)	0,0376
A-DROP ≥ 5 баллов, n (%)	11 (6,1)	13 (27,7)	6 (16,2)	8 (28,6)	21 (14,9)	38 (46,9)	15 (30,0)	49 (50,0)	0,0087
SMART-COP ≥ 5 баллов, n (%)	4 (3-6)	6 (4-8)	4 (3-6)	6 (4-8)	4 (4-6)	6 (5-9)	6 (5-8)	6 (4-8)	0,5191
mNUTRIC (балл), Me (Q1-Q3)	3 (3-5)	5 (4-6)	4 (3-5)	5 (3-6)	3 (3-5)	5,5 (4-6,8)	5 (4-6)	5 (4-6)	0,5420
APACHE II (балл), Me (Q1-Q3)	5 (5-14)	25 (25-26)	18 (5-25)	21 (5-25)	5 (5-14)	25,5 (25-28)	25 (6,75-26)	16 (5-25)	0,9268
APACHE IV (балл), Me (Q1-Q3)	54 (47-69)	125 (103-133)	88 (48-121)	91,5 (54,2-125)	49,5 (47-74)	127 (56,7-129)	113 (49-126)	76 (34-104)	0,7486
SAPS II (балл), Me (Q1-Q3)	28 (24-35)	33 (30,5-39)	32 (30-39)	35,5 (26-40,3)	26 (21-31,8)	38 (32-44,8)	34 (31-38,8)	34 (30-40)	0,0155
<b>Клинико-лабораторные показатели</b>									
САД, мм рт. ст., min, Me (Q1-Q3)	92 (69-100)	65 (51,5-100)	59 (56-100)	96,5 (83,7-100,2)	85 (69-97,7)	59 (45-84,7)	69 (48-93,7)	80 (56-96)	0,1210
P/F < 250 мм рт. ст., n (%)	146 (80,6)	47 (100,0)	31 (83,7)	25 (89,3)	66 (46,5)	70 (86,4)	41 (82,0)	62 (63,3)	<0,0001
Лимфоциты (мин), 10 <sup>9</sup> /л, Me (Q1-Q3)	0,8 (0,5-1)	0,6 (0,3-0,8)	0,7 (0,5-0,9)	0,65 (0,5-0,8)	0,9 (0,6-1,3)	0,6 (0,4-1,1)	0,6 (0,3-0,9)	0,6 (0,3-0,9)	0,0025
Тромбоциты ниже 100×10 <sup>9</sup> /л, n (%)	4 (2,2%)	5 (10,6%)	3 (8,1%)	1 (3,6%)	11 (7,8%)	14 (17,3%)	10 (20,0%)	14 (14,3%)	0,0189
Ферритин мкг/л, Me (Q1-Q3)	905 (493-1550)	1247 (544-1923)	1171 (547-1888)	1150 (740-1863)	456 (323-975)	984 (456-1590)	711 (440-1202,5)	697,5 (341,25-1438,5)	<0,0001
Прокальцитонин, нг/мл, Me (Q1-Q3)	0,1 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,4)	0,3 (0,1-0,6)	0,2 (0,1-0,7)	0,2 (0,1-0,5)	0,7 (0,4-2)	2,4 (0,3-7,2)	1,2 (0,4-4,1)	0,1061
СРБ (макс), мг/л, Me (Q1-Q3)	84 (41,5-147,6)	110 (66-167)	127,2 (63,9-185)	111,7 (75,5-167,6)	54,1 (18,6-128,9)	120 (73,2-169)	157 (119,9-204)	140,7 (81-175,9)	0,0023
D-Димер, мкг/мл, Me (Q1-Q3)	0,4 (0,2-1)	0,9 (0,5-3,0)	1 (0,4-3,9)	2,8 (1,0-5,0)	1,0 (0,4-2,3)	2,0 (1,1-4)	2,1 (0,9-5,2)	1,4 (0,8-2,9)	0,0002
Фибриноген, г/л, Me (Q1-Q3)	6,4 (5,3-7,5)	6,6 (5,4-7,5)	6,6 (5,8-8,2)	5,3 (4,0-6,9)	5,4 (3,9-7,2)	5,5 (4,2-6,6)	6,1 (4,6-7,1)	6,4 (4,4-8,1)	0,0005
Тропонин T, нг/мл, Me (Q1-Q3)	13 (8-28,5)	110,5 (34,8-580,2)	48 (23,1-91)	73,5 (40-327,5)	19,8 (8,5-58)	104,7 (48,9-268,5)	39 (19-149)	71,2 (25-126,7)	0,1252

Продолжение табл. 2.

Показатели	ТВП COVID-19 с ГИБТ (n=293)				ТВП COVID-19 без ГИБТ (n=275)				p-value			
	α	β	γ	δ	α	β	γ	δ	P(α)	P(β)	P(γ)	P(δ)
<b>Фенотипы</b>												
<b>Интенсивная терапия</b>												
Длительность РП, сут, M±σ	4,9±4,4	10,0±5,9	6,5±3,3	6,0±5,5	2,6±2,7	6,1±5,3	5,2±4,3	3,9±3,6	<0,0001	<0,0001	0,9262	0,1912
Доза ВП > 0,5 мкг/кг/мин, n (%)	16 (8,8)	23 (48,9)	19 (51,4)	5 (17,9)	4 (3,5)	35 (47,3)	17 (40,5)	10 (22,2)	0,9018	0,8545	0,6214	0,0074
АБТ резерва, n (%)	27 (14,9)	33 (70,2)	22 (59,4)	13 (46,4)	51 (35,9)	62 (76,5)	39 (78,0)	68 (69,3)	<0,0001	0,4300	0,0618	0,0253
<b>Осложнения, n (%)</b>												
ТЭЛА	44 (24,5)	27 (58,7)	13 (35,1)	17 (60,7)	26 (18,4)	45 (55,5)	26 (52,0)	23 (23,5)	0,1871	0,7314	0,1179	0,0002
ССО	0 (0,0)	1 (2,2)	3 (8,1)	0 (0,0)	12 (9,7)	7 (8,9)	4 (8,7)	11 (12,8)	<0,0001	0,1407	0,9237	0,0465
Бактериальный сепсис	23 (12,7)	34 (72,3)	26 (70,3)	7 (25,0)	33 (23,2)	65 (80,2)	39 (78,0)	69 (70,4)	0,0131	0,3030	0,4122	<0,0001
Инвазивный кандидоз	50 (27,6)	24 (51,0)	14 (37,8)	10 (35,7)	30 (21,3)	23 (28,4)	19 (38,8)	23 (23,5)	0,1909	0,0103	0,9295	0,1937
<b>Сроки, частота повторных переводов и исходы</b>												
Дни от госпитализации до ОРИТ, сут, Me (Q1–Q3)	3 (1–6)	4 (1–6,5)	1 (1–3)	5,5 (1–12)	1 (1–2)	1 (1–4)	2 (1–7,5)	3 (1–10)	<0,0001	0,0513	0,0571	0,9023
Дни от начала заболевания до ОРИТ, сут, Me (Q1–Q3)	10 (8–12)	12 (8–15)	9 (4–13)	10 (7,5–15,7)	8 (6–14)	9 (4–14)	8,5 (6–16)	9 (7–13)	0,0090	0,0576	0,2258	0,3109
Повторный перевод, n (%)	15 (8,3)	6 (12,8)	7 (18,9)	2 (7,1)	15 (10,5)	1 (1,2)	4 (8,0)	11 (11,2)	0,4842	0,0057	0,1298	0,5312
Неблагоприятный исход, n (%)	32 (17,7)	45 (95,7)	19 (51,3)	14 (50,0)	24 (16,9)	77 (95,0)	30 (60,0)	53 (54,0)	0,8545	0,8601	0,4213	0,7027
Койко-день в ОРИТ, сут, Me (Q1–Q3)	5 (3–9)	10 (6–14)	9 (6–10)	6 (5–10)	3 (2–5)	6 (3–10)	5,5 (2,25–9)	4 (2–7)	<0,0001	0,0004	0,0289	0,0049
Койко-день в стационаре, сут, Me (Q1–Q3)	19 (15–27)	17 (12,5–5,5)	16 (10–25)	20 (14,3–24,5)	18 (12–24)	11 (5,3–17)	17,5 (9–24,5)	17 (8–28)	0,0203	<0,0001	0,9529	0,2399

**Примечание.** ТВП — тяжелая внебольничная пневмония; ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; ИМТ — индекс массы тела; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЦП — цирроз печени; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХДН — хроническая дыхательная недостаточность; ИЕ — индекс Эликсхаузера; ШКГ — шкала комы Глазго; СРБ — С-реактивный белок; САД — систолическое артериальное давление; РП — респираторная поддержка; ВП — вазопрессорная поддержка; АБТ резерва; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ССО — сердечно-сосудистые осложнения; NEWS2 — National Early Warning Score; ATS/IDSA — American Thoracic Society Criteria for Defining Severe Community-acquired Pneumonia; A-DROP — Age, Dehydration, Respiratory failure, Orientation disturbance (confusion), and low blood Pressure; SMART-COP — Systolic blood pressure, Multilobar infiltrate, Albumin, Respiratory Rate, Tachycardia, Confusion, low Oxygen, low PH.

Пациенты с β-фенотипом сепсиса составили всего 16% (n=47) выборки всех пациентов, получивших ГИБТ при ТВП COVID-19, а из выборки всех пациентов, не получивших ГИБТ — 26,9% (n=74).

У пациентов с β-фенотипом сепсиса, получивших ГИБТ, выявили более позднюю госпитализацию в стационар по сравнению с не получившими ГИБТ: на 12 (8–15) и на 9 (4–14) сутки от начала заболевания, соответственно.

Пациенты с β-фенотипом сепсиса были старше, чем пациенты с другими фенотипами сепсиса, имели тяжелую сопутствующую патологию. У всех пациентов с β-фенотипом сепсиса отмечали индекс P/F < 250 мм рт. ст.

При сравнении пациентов с β-фенотипом сепсиса, получивших и не получивших ГИБТ, выявили, что по индексу Эликсхаузера средний балл у пациентов, получивших ГИБТ, был ниже: 5 (3,5–11) vs 10 (4–14), p=0,0126; оценка по шкале комы Глазго — выше и соответствовала ясному сознанию: 15 (15–15) vs 13,5 (12–15) баллов, p<0,0001. У пациентов, получивших ГИБТ, фиксировали высокие показатели фибриногена: 6,6 (5,4–7,5) г/л vs 5,5 (4,2–6,6) г/л, p=0,0025. У пациентов, не получивших ГИБТ, были выше концентрации прокальцитонина: 0,7 (0,4–2) нг/мл vs 0,2 (0,1–0,4) нг/мл, p<0,0001; Д-димера: 2,0 (1,1–4) мкг/мл vs 0,9 (0,5–3,0) мкг/мл, p=0,0039. Длительность респираторной поддержки при β-фенотипе у пациентов, получивших ГИБТ, была продолжительней, чем у не получивших: 10,1±6,0 vs 6,1±5,3 сут; p<0,0001. Инвазивный кандидоз диагностировали у 24 (51%) пациентов, получивших ГИБТ и у 23 (28,4%) — не получивших ГИБТ, p=0,0103. По частоте встречаемости бактериального сепсиса и тромбоэмболии легочной артерии выборки были сопоставимы.

При сравнении тяжести состояния пациентов с β-фенотипом сепсиса, получивших и не получивших ГИБТ, выявили: NEWS2 > 8 баллов — 100,0% vs 85,2%, p=0,0056; SAPS II, баллов —

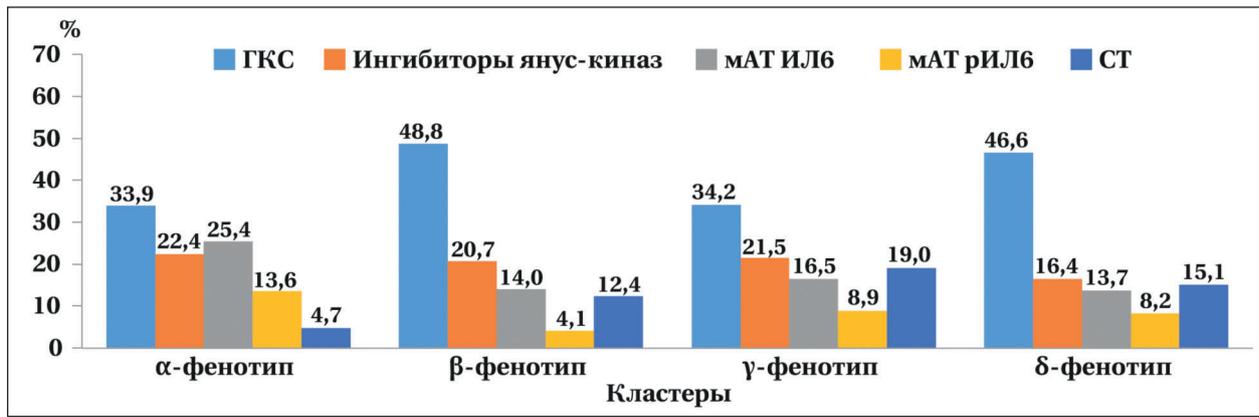


Рис. 2. Распределение проведенной терапии у пациентов с ТВП COVID-19.

Примечание. Для рис. 2 и 3: ГКС — глюкокортикостероиды; мАТ ИЛ6 — моноклональные антитела к интерлейкину 6; мАТ рИЛ6 — моноклональные антитела к рецептору интерлейкину 6; СТ — стандартная терапия.

33 (30,5–39,0) vs 38 (32,0–44,8),  $p=0,0021$ , соответственно. У пациентов с  $\beta$ -фенотипом сепсиса, получивших и не получивших ГИБТ, число неблагоприятных исходов не различалось (95,7% vs 95,0%,  $p>0,05$ ) и было большим, чем при других фенотипах сепсиса.

Пациенты с  $\gamma$ -фенотипом сепсиса в обеих выборках были сопоставимы по возрасту и индексу Эликсхаузера, малым критериям ATS/IDSA, шкале SAPS II. Балл по шкалам mNUTRIC и APACHE IV был выше при  $\gamma$ -фенотипе у пациентов, не получивших ГИБТ: 5 (4–6) vs 4 (3–5),  $p=0,001$  и 113 (56,7–129) vs 88 (48–121),  $p=0,0389$ , соответственно. Содержание прокальцитонина у пациентов, не получивших ГИБТ, было значимо выше — 2,4 (0,3–7,2) нг/мл vs 0,2 (0,1–0,4) нг/мл;  $p<0,0001$ , а средний койко-день ОРИТ был менее продолжительным, чем у пациентов, получивших ГИБТ — 5,5 (2,3–9) vs 9 (6–10) сут,  $p=0,0289$ .

Пациенты с  $\delta$ -фенотипом сепсиса в обеих выборках были сопоставимы по возрасту, шкале комы Глазго, малым критериям ATS/IDSA, шкале mNUTRIC, APACHE IV и SAPS II. Балл по индексу Эликсхаузера и показатель Д-димера были выше, чем при других фенотипах. Наиболее частым осложнением была тромбоэмболия легочной артерии: у 17 (60,7%) пациентов, получивших ГИБТ, и у 23 (23,5%) — не получивших,  $p=0,0002$ . Бактериальный сепсис значительно реже регистрировали у пациентов, получивших ГИБТ, по сравнению с не получившими: 25,0% и 70,4%,  $p=0,0254$ , соответственно.

Распределение проведенной терапии у пациентов с ТВП COVID-19 представили на рис. 2.

У пациентов с  $\delta$ -фенотипом сепсиса выявили меньшую частоту проведения ГИБТ: в 13,7% случаев — моноклональные антитела к интерлейкину 6 (мАТ ИЛ 6), в 8,2% — моноклональные антитела к рецептору интерлейкину 6 (мАТ рИЛ6). Терапия глюкокортикостероидами (дексаметазоном) была проведена у 46,6% па-

циентов. Наиболее часто ГИБТ получали пациенты с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса: 25,4% получили мАТ ИЛ6 (олокизумаб), 13,6% — мАТ рИЛ6 (тоцилизумаб, сарилумаб).

Сравнение исходов при  $\alpha$ -фенотипе сепсиса в зависимости от проведенной терапии представили на рис. 3.

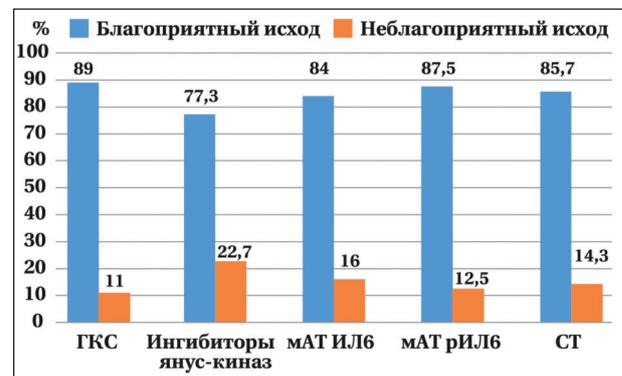


Рис. 3. Сравнение исходов при  $\alpha$ -фенотипе сепсиса в зависимости от вида проведенной терапии.

У пациентов с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса, получивших ГИБТ ( $n=181$ , 61,8% выборки), выявили исходно большую тяжесть состояния, чем у пациентов, не получивших ГИБТ ( $n=114$ , 41,5% выборки), что подтвердили оценочными системами стратификации тяжести: NEWS2  $>8$  баллов — 172 (95,0%) vs 110 (78,0%),  $p<0,0001$ ; A-DROP  $\geq 5$  баллов — 17 (9,4%) vs 5 (3,5%),  $p=0,0376$ ; SAPS II — 28 (24–35) vs 26 (21,0–31,8) баллов,  $p=0,0155$ . У пациентов, получивших ГИБТ, продолжительность пребывания в ОРИТ была выше, чем у не получивших ГИБТ: 5 (3–9) vs 3 (2–5) суток,  $p<0,0001$ , соответственно; а неблагоприятные исходы — сопоставимы: 32 (17,7%) пациентов vs 24 (16,9%),  $p>0,05$ , соответственно.

Бактериальный сепсис значительно реже регистрировали у пациентов, получивших ГИБТ:

12,7% пациентов с ГИБТ vs 23,2% — без ГИБТ;  $p=0,0131$ .

Терапия моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 была ассоциирована с благоприятным исходом у 87,5% пациентов с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса при ТВП COVID-19,  $p=0,0419$ .

Благоприятный исход регистрировали и при применении ингибиторов янус-киназ у 11 пациентов с  $\alpha$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -фенотипами, среднетяжелым течением COVID-19 (КТ-2 и NEWS=7 баллов) и тяжелой сопутствующей патологией — 4 (1–5) балла по индексу Эликсхаузера.

### Заключение

Среди 664 пациентов с ТВП вирусного и бактериального генеза ретроспективно выделили 4 фенотипа сепсиса ( $\alpha$ - 48,6%,  $\beta$ - 19,3%,  $\gamma$ - 13,1%,  $\delta$ - 19,0%). Выявили ассоциацию фенотипов сепсиса с течением, тактикой терапии и исходами ТВП.

Определили, что  $\alpha$ -фенотип сепсиса преобладал в группе пациентов с ТВПв (295, 51,9%),  $\delta$ -фенотип — в группе ТВПб (53, 55,2%).

### Литература

1. Авдеев С. Н., Белобородов В. Б., Белоцерковский Б. З., Грицан А. И., Дехнич А. В., Зайцев А. А., Киров М. Ю., с соавт. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (1): 6–35. Avdeev SN, Beloborodov V. B., Belotserkovskiy B. Z., Gritsan A. I., Dekhnych A. V., Zaitsev A. A., Kirov M. Yu., et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Russian J Anesthesiol Reanimatol=Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2022; (1): 6–35. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116.
2. Cavallazzi R., Furmanek S., Arnold F W., Beavin L. A., Wunderink R. G., Niederman M. S., Ramirez J. A. The burden of community-acquired pneumonia requiring admission to ICU in the United States. *Chest*. 2020; 158 (3): 1008–1016. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.051. PMID: 32298730.
3. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M., Shackelford K. A., Tsoi D., Kievlan D. R., Colombara D. V., et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease study. *Lancet*. 2020; 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19)32989-7. PMID: 31954465.
4. Martin-Loeches I., Torres A., Nagavci B., Aliberti S., Antonelli M., Bassetti M., Bos L. D., et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2023; 49 (6): 615–632. DOI: 10.1007/s00134-023-07033-8. PMID: 37012484.
5. Wiersinga W. J., van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. *EBioMedicine*. 2022; 86: 104363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104363. PMID: 36470832.
6. Vincent J. L., van der Poll T., Marshall J. C. The end of «One Size Fits All» sepsis therapies: toward an individualized approach. *Biomedicines*. 2022; 10 (9): 2260. DOI: 10.3390/biomedicines10092260. PMID: 36140361.
7. Knox D. B., Lanspa M. J., Kuttler K. G., Brewer S. C., Brown S. M. Phenotypic clusters within sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2015; 41 (5): 814–822. DOI: 10.1007/s00134-015-3764-7. PMID: 25851384.

Установили, что частота применения ГИБТ при  $\alpha$ -фенотипе сепсиса была выше по сравнению с другими фенотипами: при  $\alpha$ - у 61,8% пациентов, при  $\beta$ - у 16%,  $\gamma$ - у 12,6%, при  $\delta$ - у 9,6%,  $p<0,05$ .

Показали, что у пациентов с  $\alpha$ - и  $\delta$ -фенотипами сепсиса, получивших ГИБТ, бактериальный сепсис развивался значительно реже, чем у пациентов, не получивших ГИБТ: при  $\alpha$ -фенотипе — у 12,71% vs 23,2%,  $p=0,0131$ ; при  $\delta$ -фенотипе — у 25,0% vs 70,41%,  $p=0,0254$ , соответственно.

Отметили, что у пациентов с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса при ТВП COVID-19 терапия моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 была ассоциирована с благоприятным исходом в 87,5% случаев ( $p=0,0419$ ).

Полученные данные способствуют формированию дифференцированного подхода при выборе терапевтической тактики ведения больных и уточнению прогнозирования частоты осложнений и исходов при ТВП.

8. Bhavani S. V., Semler M., Qian E. T., Verhoef P. A., Robichaux C., Churpek M. M., Coopersmith C. M. Development and validation of novel sepsis subphenotypes using trajectories of vital signs. *Intensive Care Med*. 2022; 48 (11): 1582–1592. DOI: 10.1007/s00134-022-06890-z. PMID: 36152041.
9. Zhang Z., Zhang G., Goyal H., Mo L., Hong Y. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 347. DOI: 10.1186/s13054-018-2279-3. PMID: 30563548.
10. Kudo D., Goto T., Uchimido R., Hayakawa M., Yamakawa K., Abe T., Shiraishi A., et al. Coagulation phenotypes in sepsis and effects of recombinant human thrombomodulin: an analysis of three multicentre observational studies. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 114. DOI: 10.1186/s13054-021-03541-5. PMID: 33741010.
11. Scicluna B. P., van Vught L. A., Zwinderman A. H., Wiewel M. A., Davenport E. E., Burnham K. L., Nürnberg P., et al.; MARS consortium. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017; 5 (10): 816–826. DOI: 10.1016/S2213-2600 (17)30294-1. PMID: 28864056.
12. Komorowski M., Green A., Tatham K. C., Seymour C., Antcliffe D. Sepsis biomarkers and diagnostic tools with a focus on machine learning. *EBioMedicine*. 2022; 86: 104394. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104394. PMID: 36470834.
13. Barichello T., Generoso J. S., Singer M., Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Crit Care*. 2022; 26 (1): 14. DOI: 10.1186/s13054-021-03862-5. PMID: 34991675.
14. da Silva J. E., Hernandez-Romieu A. C., Browning S. D., Bruce B. B., Natarajan P., Morris S. B., Gold J. A. W., et al. COVID-19 clinical phenotypes: presentation and temporal progression of disease in a cohort of hospitalized adults in Georgia, United States. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 8 (1): ofaa596. DOI: 10.1093/ofid/ofaa596. PMID: 33537363.
15. Cidade J. P., de Souza Dantas V. C., de Figueiredo Thompson A., de Miranda R. C. C. C., Mamfrim R., Caroli H., et al. Identification of distinct clinical phenotypes of critically ill COVID-19 patients: results from a cohort observational study. *J Clin Med*. 2023; 12 (8): 3035. DOI: 10.3390/jcm12083035. PMID: 37109370.

16. Ranard B. L., Megjhani M., Terilli K., Doyle K., Claassen J., Pinsky M. R., Clermont G., et al. Identification of endotypes of hospitalized COVID-19 patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 770343. DOI: 10.3389/fmed.2021.770343. PMID: 34859018.
17. Komorowski M. Clinical management of sepsis can be improved by artificial intelligence: yes. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (2): 375–377. DOI: 10.1007/s00134-019-05898-2. PMID: 31834423.
18. Davenport E. E., Burnham K. L., Radhakrishnan J., Humburg P., Hutton P., Mills T. C., Rautanen A., et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016; 4 (4): 259–271. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00046-1. PMID: 26917434.
19. Sweeney T. E., Azad T. D., Donato M., Haynes W. A., Perumal T. M., Heno R., Bermejo-Martin J. F., et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters. *Crit Care Med*. 2018; 46 (6): 915–925. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003084. PMID: 29537985.
20. Burnham K. L., Davenport E. E., Radhakrishnan J., Humburg P., Gordon A. C., Hutton P., Svoren-Jabalera E., et al. Shared and distinct aspects of the sepsis transcriptomic response to fecal peritonitis and pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196 (3): 328–339. DOI: 10.1164/rccm.201608-1685OC. PMID: 28036233.
21. Antcliffe D. B., Burnham K. L., Al-Beidh F., Santhakumaran S., Brett S. J., Hinds C. J., Ashby D., et al. Transcriptomic signatures in sepsis and a differential response to steroids. From the VANISH randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199 (8): 980–986. DOI: 10.1164/rccm.201807-1419OC. PMID: 30365341.
22. Wu X., Li R., He Z., Yu T., Cheng C. A value-based deep reinforcement learning model with human expertise in optimal treatment of sepsis. *NPJ Digit Med*. 2023; 6 (1): 15. DOI: 10.1038/s41746-023-00755-5. PMID: 36732666.
23. DeMerle K.M., Angus D. C., Baillie J. K., Brant E., Calfee C. S., Carcillo J., Chang C. H., et al. Sepsis subclasses: a framework for development and interpretation. *Crit Care Med*. 2021; 49 (5): 748–759. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004842. PMID: 33591001.
24. Seymour C. W., Kennedy J. N., Wang S., Chang C. H., Elliott C. F., Xu Z., Berry S., et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019; 321 (20): 2003–2017. DOI: 10.1001/jama.2019.5791. PMID: 31104070.
25. Kalimoutou A., Lerner I., Cheurfa C., Jannot A. S., Pirracchio R. Machine-learning-derived sepsis bundle of care. *Intensive Care Med*. 2023; 49 (1): 26–36. DOI: 10.1007/s00134-022-06928-2. PMID: 36446854.
26. Bruse N., Kooistra E. J., Jansen A., van Amstel R. B.E., de Keizer N. F., Kennedy J. N., Seymour C., et al. Clinical sepsis phenotypes in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2022; 26 (1): 244. DOI: 10.1186/s13054-022-04118-6. PMID: 35945618.
27. Reddy K., Sinha P., O’Kane C.M., Gordon A. C., Calfee C. S., McAuley D.F. Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (6): 631–643. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30124-7. PMID: 32526190.
28. Grasselli G., Calfee C. S., Camporota L., Poole D., Amato M. B.P., Antonelli M., Arabi Y. M., et al; European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023; 49 (7): 727–759. DOI: 10.1007/s00134-023-07050-7. PMID: 37326646.
29. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной 2. инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 17 от 14.12.2022. Дата доступа: 05.09.2023. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus 2. infection (COVID-19). Temporary instructional guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 17 from 12/14/2022. Accessed: 09/05/2023. (in Russ.). [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf)
30. Заболотских И. Б., Киров М. Ю., Лебединский К. М., Проценко Д. Н., Авдеев С. Н., Андреевко А. А., Арсентьев Л. В., с соавт. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2022; (1): 5–140. Zabolotskikh I. B., Kirov M. Y., Lebedinskii K. M., Protsenko D. N., Avdeev S. N., Andreenko A. A., Arsentyev L. V., et al. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care=Vestnik Intenzivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2022; (1): 5–140. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-1-5-140
31. Mandell L. A., Wunderink R. G., Anzueto A., Bartlett J. G., Campbell G. D., Dean N. C., Dowell S. E., et al. Infectious diseases society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 Suppl 2 (Suppl 2): S27–72. DOI: 10.1086/511159. PMID: 17278083.
32. Zimmerman J. E., Kramer A. A., McNair D.S., Malila F. M. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006; 34 (5): 1297–310. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215112.84523.F0. PMID: 16540951.
33. Ata Ur-Rehman H. M., Ishtiaq W., Yousaf M., Bano S., Mujahid A. M., Akhtar A. Modified Nutrition Risk in Critically Ill (mNUTRIC) score to assess nutritional risk in mechanically ventilated patients: a prospective observational study from the Pakistani population. *Cureus*. 2018; 10 (12): e3786. DOI: 10.7759/cureus.3786. PMID: 30854273.
34. «National Early Warning Score (NEWS) 2» <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
35. Miyashita N., Matsushima T., Oka M., Japanese Respiratory Society. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med*. 2006; 45 (7): 419–428. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1691. PMID: 16679695.
36. Charles P. G., Wolfe R., Whitby M., Fine M. J., Fuller A. J., Stirling R., Wright A. A., et al; Australian Community-Acquired Pneumonia Study Collaboration; Grayson M. L. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 (3): 375–384. DOI: 10.1086/589754. PMID: 18558884.
37. Le Gall J., Lemeshow S., Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993; 270 (24): 2957–2963. DOI: 10.1001/jama.1993.03510240069035. PMID: 8254858.

Поступила 17.11.2023  
Принята 16.03.2024