

Д.Н. Вашкова

**ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19
РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Д.С. Алексейчик

1-ая кафедра внутренних болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

D.N. Vashkova

**FEATURES OF CHANGES IN CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS
IN PATIENTS WITH COVID-19 OF VARYING SEVERITY**

Tutor: associate professor D.S. Aliakseichyk

1st Department of Internal Diseases

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной статье изложены результаты ретроспективного исследования, в которое включены 51 пациент, госпитализированный в УЗ «10 ГКБ» с подтверждённым диагнозом коронавирусной. Представлена динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции после 3, 6 и 9 месяцев.

Ключевые слова: Covid-19, Д-димеры, холестерин.

Resume. This article presents the results of a retrospective study that included 51 patients hospitalized at the 10th City Clinical Hospital with a confirmed diagnosis of coronavirus infection. Presentation of the dynamics of clinical and laboratory parameters in patients after coronavirus infection after 3, 6 and 9 months.

Keywords: Covid-19, D-dimers, total cholesterol.

Актуальность. В декабре 2019 года начало распространяться острое инфекционное заболевание Coronavirus disease 2019 (COVID-19), вызываемое новым штаммом коронавируса - SARS-CoV-2, который на 79% идентичен с геномной последовательностью SARS-CoV и на 50% MERS-CoV. Выявление наиболее значимых маркёров, указывающими на развитие тяжёлого течения заболевания, является важной частью диагностики и помогает предполагать дальнейшее течение болезни. Динамическое наблюдение за пациентами, перенесших COVID-19 различной степени тяжести, помогает сделать прогнозы в периоде после выздоровления и предсказать отдаленные последствия [1, 2].

Цель: определить клинико-прогностическое значение лабораторных данных у пациентов с COVID-19.

Задачи:

1. Сравнить клинические и лабораторно-инструментальные данные пациентов в выделенных группах.
2. Выявить наиболее значимые маркёры, указывающие на развитие тяжёлого течения COVID-19.
3. Провести динамическое наблюдение за пациентами с контрольными точками в 3, 6, 9 месяцев.

Материал и методы. Проведено исследование на базе УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска. В исследование были включены 51 пациент с подтверждённым диагнозом коронавирусной инфекции.

В зависимости от тяжести заболевания (согласно приказу МЗ РБ №900 от 21.07.2021) пациенты были разделены на 3 группы: в первую вошло 18 пациентов с тяжёлым течением, во вторую – 17 пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, в третью – 16 пациентов с тяжелым течением COVID-19. В дальнейшем было проведено сравнение основных клинико-лабораторных показателей. У всех пациентов проводились стандартные лабораторно-инструментальные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением СРБ, ЛДГ, КФК, ферритина, общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, билирубина, амилазы, глюкозы, мочевины, креатинина, Na, K, С1, лактата, прокальцитонина; динамическое измерение SpO₂; коагулограмма с определением Д-димеров, фибриногена; ЭКГ; анализ крови на тропонин, КФК-МВ, миоглобин (при подозрении на COVID-19-ассоциированное повреждение миокарда); лучевые методы диагностики (КТ).

Статистическая обработка данных проводилась на базе программы SPSS Statistics, версия 20 (StatSoft, США) и MedCalc.

Результаты и их обсуждение. В зависимости от тяжести заболевания пациенты были разделены на 3 группы: тяжёлое течение (n=18), среднетяжёлое течение (n=17), лёгкое течение (n=16). У всех пациентов проводились стандартные лабораторно-инструментальные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением СРБ, ЛДГ, КФК, ферритина, общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, билирубина, амилазы, глюкозы, мочевины, креатинина, Na, K, С1, лактата, прокальцитонина; динамическое измерение SpO₂; коагулограмма с определением Д-димеров, фибриногена; ЭКГ; анализ крови на тропонин, КФК-МВ, миоглобин (при подозрении на COVID-19-ассоциированное повреждение миокарда); лучевые методы диагностики (КТ) (таблица 1).

Табл. 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметры	Лёгкое течение (n=16)	Среднетяжёлое течение (n=17)	Тяжёлое течение (n=18)	Достоверность различий, p
Пол Муж: % [n]	18,8% [3,0]	17,6% [3,0]	44,4% [8,0]	p _{1и2} =0,935 p _{2и3} =0,088 p _{1и3} =0,110
Возраст(лет): Ме[25%-75%]	48,0 [39,0-54,5]	41,5 [35,3-51,8]	52,0 [43,8-62,0]	p _{1и2} >0,05 p _{2и3} <0,05 p _{1и3} >0,05
Температура тела >39, (% [n]) 38-39, (% [n]) 37-37,9, (% [n]) <37, (% [n])	6,3% [1] 56,3% [9] 37,5% [6] 0,0% [0]	17,6% [3] 58,8% [10] 23,5% [4] 0,0% [0]	27,8% [5] 55,6% [10] 16,7% [3] 0,0% [0]	p _{1и2} >0,05 p _{1и3} >0,05 p _{3и2} >0,05
ЧД>30 в мин, (% [n])	0,0% [0]	29,4% [5]	61,1% [11]	p _{1и2} <0,05 p _{1и3} <0,05 p _{3и2} =0,06

Продолжение таблицы 1

Нарушение сознания, (% [n])	0,0% [0]	0,0% [0]	22,2% [4]	$p_{1и2}>0,05$ $p_{1и3}<0,05$ $p_{3и2}<0,05$
SpO ₂ %: - 95-100, (% [n]) - 94-90, (% [n]) - 89-75, (% [n]) - <75, (% [n])	100,0% [16] 0,0% [0] 0,0% [0] 0,0% [0]	11,8% [2] 76,5% [13] 11,8% [2] 0,0% [0]	0,0% [0] 0,0% [0] 83,3% [15] 16,7% [3]	$p_{1и2}<0,05$ $p_{1и3}<0,05$ $p_{3и2}<0,05$
АГ: I, (% [n]) II, (% [n]) III, (% [n])	18,8% [3,0] 12,5% [2,0] 0,0% [0]	0,0% [0,0] 5,9% [1] 0,0% [0]	16,7% [3,0] 27,8% [5,0] 5,6% [1,0]	$p_{1и2}>0,05$ $p_{1и3}>0,05$ $p_{3и2}>0,05$
ИБС (всего): АКС, (% [n]) Стенокардия - ФК 1, (% [n]) - ФК 2, (% [n]) - ФК 3, (% [n]) - ФК 4, (% [n]) Нарушение ритма, (% [n])	18,8% [3] 12,5% [2] 6,3% [1] 0,0% [0] 0,0% [0] 0,0% [0] 6,3% [1]	17,6% [3] 5,9% [1] 0,0% [0] 5,9% [1] 0,0% [0] 0,0% [0] 11,8% [2]	77,8% [14] 55,6% [10] 11,1% [2] 11,1% [2] 0,0% [0] 0,0% [0] 22,2% [4]	$p_{1и2}>0,05$ $p_{1и3}<0,05$ $p_{3и2}<0,05$
Сахарный диабет, (% [n])	0,0% [0]	5,9% [1]	22,2% [4]	$p_{1и2}>0,05$ $p_{1и3}<0,05$ $p_{3и2}>0,05$
Койко-день Ме [25%-75%]	10,0 [8,0-12,0]	14,0 [11,0-15,0]	19,5 [16,0-24,5]	$p_{1и2}<0,05$ $p_{1и3}<0,05$ $p_{3и2}<0,05$

Выделенные группы пациентов были сопоставимы по полу; группа пациентов с тяжёлым течением заболевания была статистически значимо старше групп со среднетяжёлым и лёгким течением (52,0 [43,8-62,0] vs 41,5 [35,3-51,8] и 48,0 [39,0-54,5], соответственно). Для пациентов с тяжёлым течением были характерны более высокие значения лихорадки, частоты дыхания в 1 минуту, у 22,2% отмечалось нарушение сознания. У всех пациентов с тяжёлым течением на момент госпитализации отмечалась сатурация ниже 90%, в то время, как у пациентов со среднетяжёлым течением – только у 11,8%. Распространённость и степень артериальной гипертензии статистически значимо не отличалась в выделенных группах. У пациентов с тяжёлым течением заболевания чаще наблюдалась ИБС, преимущественно в форме атеросклеротического кардиосклероза, стабильной стенокардии напряжения и нарушения ритма и проводимости. У 22,2% пациентов из группы тяжёлого течения наблюдался сахарный диабет 2 типа, в то время, как у пациентов со среднетяжёлым течением – только у 5,9% и 0,0% в группе с лёгким течением.

После выписки из стационара пациенты, включённые в исследование, находились под динамическим наблюдением. Контрольными точками являлись 3, 6 и 9 месяцев от момента начала заболевания. В указанное время проводилось измерение температуры тела, сатурации, артериального давления, проводился подсчёт частоты дыхания, анализировались объективные жалобы. Также в указанные контрольные точки методом проточной цитометрии определялись показатели клеточного (содер-

жание антигенспецифических Т-клеток к основным вирусным антигенам – белкам S, N, М) и гуморального (содержание IgG к основным вирусным антигенам – белкам S, N) иммунитета.

Для пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции, в сравнение со среднетяжёлым и лёгким течением, были характерны: лейкопения (3,7 [3,1-5,5] vs 11,2 [9,0-13,9] и 6,4 [5,6-7,6]* 10⁹, p<0,05), тромбоцитопения (146,5 [117,5-180,5] vs 190 [143,5-254,5] и 171,5 [132,3-225,5] * 10⁹, p<0,05), повышение СОЭ (31,0 [25,0-39,0] vs 18,0 [11,0-31,5] (мм/ч), p<0,05), повышение уровня фибриногена (6,3 [4,0-8,0] vs 4,3 [3,6-5,9] и 3,6 [3,3-4,6] (г/л), p<0,05), Д-димеров (548,0 [267,7-653,1] vs 222,0 [98,5-528,5] и 151,5 [109,0-290,5], (нг/мл), p<0,05), увеличение тромбинового времени (15,0 [13,7-15,8] vs 13,8 [12,9-14,8] и 13,7 [12,0-14,8], (сек), p<0,05). У пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции проводилось определение уровня ИЛ-6, медиана составила 30,4 [8,8-37,5] пг/мл, что может свидетельствовать о развитии «цитокинового шторма». 27,8% из данной группы получили тоцилизумаб - ингибитор рецепторов к ИЛ-6.

По данным КТ диагностики у пациентов с тяжёлым течением преобладало поражение лёгких на уровне КТ 3 (50-74%), со среднетяжёлым течением - КТ 2 (26-49%), с лёгким - КТ 0-1 (0-25%), p<0,05

Для выявления наиболее значимых лабораторных предикторов тяжёлого течения COVID-19, был проведён ROC-анализ (рисунок 1).

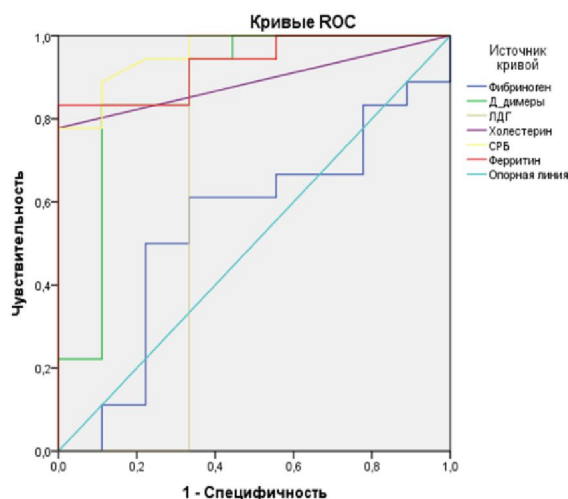


Рис. 1 – Чувствительность и специфичность фибриногена, Д-димеров, ЛДГ, общего холестерина, СРБ, ферритина в диагностике тяжёлого COVID-19

Чувствительность и специфичность Д-димеров в диагностике тяжёлого течения COVID-19 составила 94,44 (95% ДИ 72,7 - 99,9) и 57,58 (95% ДИ 39,2 - 74,5) соответственно, с точкой отсечения >176 нг/мл.

Чувствительность и специфичность общего холестерина в диагностике тяжёлого течения COVID-19 составила 96,97 (95% ДИ 84,2 - 99,9) и 77,78 (95% ДИ 52,4 - 93,6) соответственно, с точкой отсечения <3,9 ммоль/л.

Чувствительность и специфичность СРБ в диагностике тяжёлого течения COVID-19 составила 88,89 (95% ДИ 65,3 - 98,6) и 82,76 (95% ДИ 64,2 - 94,2) соответственно, с точкой отсечения >32 мг/л (таблица 2).

Табл. 2. Результаты ROC-анализа

Тестовая переменная(ые)	Площадь	Стд. ошибка	Статистическая значимость	95% Доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Фибриноген	0,543	0,122	0,719	,305	,782
Д-димеры	0,870	0,086	0,002	,702	1,000
ЛДГ	0,654	0,155	0,198	,350	,958
Холестерин	0,889	0,064	0,001	,764	1,000
СРБ	0,960	0,034	0,000	,894	1,000
Ферритин	0,932	0,047	0,000	,841	1,000

У 38,9% пациентов с тяжёлым течением COVID-19 через 3 месяца после перенесённого заболевания сохранялась субфебрильная температура тела, в то время, как у пациентов со среднетяжёлым течением – у 17,6%, а у пациентов с лёгким течением – только у 12,5%. К 9 месяцу после перенесённого заболевания у пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением произошла нормализация температуры тела, в группе с тяжёлым течением – у 11,1% сохранялся субфебрилитет.

У 33,3% пациентов с тяжёлым течением COVID-19 через 3 месяца после перенесённого заболевания сохранялась сатурация 94-90%, в то время, как у пациентов со среднетяжёлым течением – у 11,8%, а у пациентов с лёгким течением сатурация была в норме. К 9 месяцу после перенесённого заболевания и у пациентов со среднетяжёлым течением произошла нормализация сатурации, в то же время в группе с тяжёлым течением – у 5,6% сохранялась на уровне 94-90%.

Выводы:

1. Наиболее значимыми маркерами, указывающими на развитие тяжёлого течения COVID-19 явились: Д-димеры (чувствительность и специфичность составила 94,44 (95% ДИ 72,7 - 99,9) и 57,58 (95% ДИ 39,2 - 74,5) соответственно, с точкой отсечения >176 нг/мл), общий холестерин (чувствительность и специфичность составила 96,97 (95% ДИ 84,2 - 99,9) и 77,78 (95% ДИ 52,4 - 93,6) соответственно, с точкой отсечения <3,9 ммоль/л), СРБ (чувствительность и специфичность составила 88,89 (95% ДИ 65,3 - 98,6) и 82,76 (95% ДИ 64,2 - 94,2) соответственно, с точкой отсечения >32 мг/л), ферритин (чувствительность и специфичность составила 77,78 (95% ДИ 52,4 - 93,6) и 94,12 (95% ДИ 71,3 - 99,9) соответственно, с точкой отсечения >330 мкг/л).

2. В группе с тяжёлым течением COVID-19 сохранялась субфебрильная температура тела (11,1% пациентов), сатурация на уровне 94-90% (5,6% пациентов), статистически значимое повышение артериального давления (АГ I – у 27,8%, АГ II – у 27,8%, АГ III – у 5,6%) к 9 месяцу после перенесённого заболевания, в то время, как в группах со среднетяжёлым и лёгким течением заболевания происходила нормализация данных показателей уже к 6 месяцу после перенесённого заболевания.

Литература

1. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. China CDC Weekly.
2. Understanding of COVID-19 based on current evidence / P. Sun, X. Lu, C. Xu [et al.] // J Med Virol. – 2020. – Vol. 92(6). – P. 548-551.