



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.003>
УДК 618.2-036-06:616.98:578.834.1SARS-CoV-2-07



Хрыщанович В.Я.¹✉, Скобелева Н.Я.², Красько О.В.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Клинический родильный дом Минской области, Минск, Беларусь

³ Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Прогностическая значимость показателей традиционно применяемых клинико-лабораторных тестов в оценке тяжести течения COVID-19 у беременных женщин

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Хрыщанович В.Я.; написание текста – Хрыщанович В.Я., Скобелева Н.Я.; сбор и обработка материала – Хрыщанович В.Я., Скобелева Н.Я.; редактирование – Хрыщанович В.Я., Красько О.В.

Подана: 30.05.2023

Принята: 12.02.2024

Контакты: vladimirkh77@mail.ru

Резюме

Цель. Установить прогностическую значимость показателей традиционно применяемых клинико-лабораторных тестов в оценке тяжести течения COVID-19 у беременных женщин.

Материалы и методы. Ретроспективно были изучены клинические и лабораторные данные 41 беременной пациентки. Женщины с диагнозом COVID-19 были разделены на две группы – легкой/умеренной и тяжелой степени тяжести. При поступлении в стационар оценивались лабораторные показатели функции печени и почек, острой фазы воспаления, коагуляции, общего анализа крови. Возможность использования биомаркеров как критериев прогнозирования тяжести заболевания исследовалась с помощью ROC-анализа.

Результаты. Активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), уровни активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержание пресепсина претерпевают значительное возрастание в случаях тяжелого течения COVID-19 при сравнении с группой легкой/средней степени тяжести COVID-19 ($p=0,003$, $p=0,006$, $p=0,01$ и $p=0,032$ соответственно). Наибольшая площадь под ROC-кривой (area under curve) составила 0,82 для пресепсина (с точкой отсечения 484 нг/л); различий в информативности при сравнении AUC АСТ, ЛДГ, аЧТВ и пресепсина не выявлено ($p>0,05$).

Заключение. Достоверными предикторами тяжелого течения COVID-19 во время беременности являются лабораторные тесты определения аЧТВ, активности АСТ, ЛДГ и содержания пресепсина; по данным, представленным в доступной литературе, информативность последнего биомаркера до настоящего времени не оценивалась.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, SARS-CoV-2, беременность, пресепсин

Vladimir Y. Khryshchanovich¹✉, Natalia Y. Skobeleva², Olga V. Krasko³

¹ Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

² Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region, Minsk, Belarus

³ United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences
of Belarus, Minsk, Belarus

Prognostic Significance of Conventionally Used Clinical and Laboratory Tests Findings in Assessing COVID-19 Severity in Pregnant Women

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Vladimir Y. Khryshchanovich; text writing – Vladimir Y. Khryshchanovich, Natalia Y. Skobeleva; material collecting and processing – Vladimir Y. Khryshchanovich, Natalia Y. Skobeleva; editing – Vladimir Y. Khryshchanovich, Olga V. Krasko.

Submitted: 30.05.2023

Accepted: 12.02.2024

Contacts: vladimirkh77@mail.ru

Abstract

Purpose. To establish the prognostic significance of conventionally used clinical and laboratory tests in assessing COVID-19 severity in pregnant women.

Materials and methods. A retrospective study of clinical and laboratory findings of 41 pregnant women was performed. Women diagnosed with COVID-19 were divided into two groups: with mild/moderate or severe disease course. Laboratory values of liver and kidney function, acute phase of inflammation, coagulation, and total blood count were evaluated on admission to the hospital. The utility of biomarkers as criteria for disease severity predicting was evaluated using ROC-analysis.

Results. Activated partial thromboplastin time (aPTT), aspartate aminotransferase (AST), presepsin and lactate dehydrogenase (LDH) levels underwent a significant increase in cases of severe COVID-19 when compared to the mild/moderate COVID-19 group ($p=0.003$, $p=0.006$, $p=0.01$ and $p=0.032$ respectively). The largest area under the ROC curve was 0.82 for presepsin (with a cut-off value of 484 ng/L), but there was no difference in significance when comparing AUC AST, LDH, aPTT and presepsin ($p>0.05$).

Conclusion. Significant predictors of COVID-19 severe course in pregnancy are laboratory tests for aPTT, AST activity, LDH, and presepsin level; in accordance with data presented in the available literature, the last biomarker's usefulness has not been evaluated to date.

Keywords: COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, pregnancy, presepsin

■ ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию коронавирусной болезни (COVID-19) 11 марта 2020 г., которая продлилась более трех лет [1]. Как заявил на недавнем заседании генеральный директор ВОЗ, отмена статуса пандемии для COVID-19 вовсе не означает, что коронавирус перестал представлять угрозу для здоровья и жизни населения нашей планеты. По данным организации, всего



в мире было зарегистрировано 765,2 млн случаев заражения коронавирусом, умерли от заболевания 6,9 млн человек. Анализ открытого регистра COVID Data Tracker указал на высокий показатель инфицирования беременных женщин, который только за один год пандемии в США составил 80 000 случаев [2]. В этой связи значительный интерес специалистов вызывает влияние COVID-19 на течение и исходы беременности, поскольку перинатальные физиологические изменения в организме женщины могут модифицировать прогноз заболевания. С другой стороны, степень тяжести коронавирусной инфекции разнится в каждом конкретном случае, поэтому представляется весьма важным поиск специфических биохимических и гематологических маркеров, способных предсказать клиническую динамику COVID-19.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установление прогностической значимости показателей традиционно применяемых клинико-лабораторных тестов в оценке тяжести течения COVID-19 у беременных женщин.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное клиническое исследование включало 41 женщину в третьем триместре беременности, поступившую в акушерский стационар с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19. Количество первородящих и повторнородящих женщин составило 17/41 (41%) и 24/41 (59%) соответственно. Сопутствующая соматическая патология была представлена анемией (n=24), варикозной болезнью (n=14), ожирением (n=6), заболеваниями щитовидной железы (n=6), тромбоцитопенией (n=3). Резус-отрицательная принадлежность крови обнаружена у 13/41 (32%) пациенток.

В соответствии со степенью тяжести заболевания беременные были разделены на две группы согласно рекомендованной авторами методологии [3]. Пациентки (n=29) с наличием гриппоподобных симптомов, миалгии, слабости, одышки и сатурации O_2 крови $>93\%$ при дыхании комнатным воздухом относились к группе легкой/средней степени тяжести COVID-19. В группу тяжелого течения COVID-19 включали женщин (n=12) с частотой дыхания ≥ 30 в минуту, и/или сатурацией O_2 крови $\leq 93\%$, и/или $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст. Ведение беременных осуществлялось совместно с врачом-инфекционистом. Необходимая информация для статистической обработки извлекалась из медицинских карт стационарных пациентов.

Лабораторные исследования выполнялись в клинико-диагностической лаборатории стационара. Параметры общего анализа крови пациенток, такие как содержание лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, СОЭ, регистрировались с использованием гематологического анализатора Sysmex XN-350 (Sysmex Co., Япония). Значения уровней С-реактивного белка (СОЭ), ферритина, лактатдегидрогеназы, трансаминаз в сыворотке крови пациенток определялись с использованием биохимического анализатора BA 400, (BioSystems, Испания). Концентрация D-димера и пресепсина в периферической крови измерялась при помощи количественных методов на анализаторе PATFAST (LSI Medience Co., Япония). Оценка системы коагуляционного гемостаза проводилась на анализаторе ACL TOP (Instrumentation Laboratory Co., Италия) и предполагала определение концентрации фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени и международного

нормализованного отношения (МНО). Другие лабораторные методы исследования включали определение группы крови по системе АВ0 стандартными сыворотками, процентного соотношения различных форм лейкоцитов в сыворотке крови и подсчет их числа в единице объема, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, альбумин, железо).

Статистический анализ

Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 , в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия χ^2 , использовался точный критерий Фишера. Возможность использования биомаркеров как критериев для прогнозирования тяжести заболевания исследовалась с помощью ROC-анализа. Информативность лабораторных тестов оценивалась по значению площади под кривой AUC (area under curve) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Информативность биомаркера признавалась значимой, если AUC и 95% ДИ лежали выше значения 0,5. Сравнение AUC различных биомаркеров проводилось методом DeLong и соавт. по алгоритму Sun, Xu [4, 5]. Оптимальные пороговые значения, или точки отсечения (cut-off values), были выбраны на основании наибольшей суммы показателей чувствительности и специфичности. Все расчеты осуществляли в статистическом пакете R, версия 4.2 [R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>] с использованием библиотеки pROC [6]. Уровень ошибки первого рода α был принят равным 0,05 для статистического вывода.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Акушерско-демографические и клинические характеристики пациенток, а именно средние значения возраста и сроков гестации, равно как количество предыдущих беременностей, родов, сопутствующей патологии и резус-отрицательной принадлежности крови, в сравниваемых когортах не имели статистически значимых отличий. В группах беременных с COVID-19 легкого/среднего и тяжелого течения средний возраст составил 30 [25; 35] и 32 [26; 35] года, сроки гестации – 39 [36; 39] и 35 [30; 38] недель, количество первородящих – 13/41 (44,8%) и 4/41 (33,3%), повторородящих – 16/41 (55,2%) и 8/41 (66,6%) соответственно.

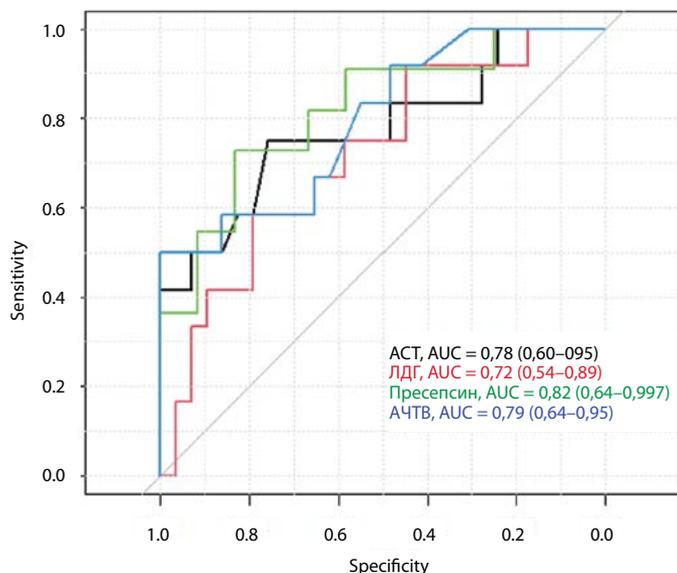
Активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), уровни активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержания пресепсина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) были значительно выше в случаях тяжелого течения COVID-19 при сравнении с группой легкой/средней степени тяжести COVID-19 ($p=0,003$, $p=0,006$, $p=0,01$ и $p=0,032$ соответственно) (табл. 1). В части других биохимических и гематологических параметров различия между сравниваемыми группами отсутствовали.

Сравнительный анализ ROC-кривых и площади под ними для четырех значимых параметров представлен на рисунке. Наибольшая площадь под кривой составила $AUC=0,82$ для пресепсина, однако различий в информативности при сравнении AUC АСТ, ЛДГ, аЧТВ и пресепсина не выявлено ($p>0,05$).



Таблица 1
Лабораторные показатели при поступлении в стационар беременных женщин
Table 1
Laboratory findings on admission of pregnant women to hospital

Показатель	Группа (степень тяжести COVID-19)		p-значение
	Легкая/средняя (N=29)	Тяжелая (N=12)	
Гемоглобин (г/л)	112,0 [102,0; 120,0]	111,0 [91,5; 116,5]	0,288
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	9,4 [6,8; 11,3]	9,2 [8,7; 11,0]	0,605
Нейтрофилы ($\times 10^9/\text{л}$)	7,3 [3,7; 9,5]	6,1 [4,7; 9,4]	0,679
C-реактивный белок (мг/л)	7,8 [1,7; 18,7]	16,8 [6,4; 61,4]	0,141
Ферритин (мкг/л)	38,8 [18,7; 63,5]	39,8 [19,2; 57,4]	0,823
D-димер (мкг/мл)	2,5 [1,9; 3,2]	2,9 [1,1; 4,2]	0,617
Фибриноген (г/л)	5,6 [4,9; 6,4]	6,0 [4,5; 7,7]	0,533
МНО	0,8 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,9]	0,633
аЧТВ (сек.)	28,9 [27,4; 31,0]	33,9 [29,1; 36,8]	0,003
Альбумин (г/л)	35,2 [31,1; 37,0]	31,8 [30,8; 34,1]	0,215
АСТ (ЕД/л)	22,6 [17,7; 26,9]	32,9 [24,4; 58,5]	0,006
АЛТ (ЕД/л)	15,7 [11,8; 22,0]	27,0 [22,5; 36,1]	0,065
Мочевина (ммоль/л)	3,8 [3,2; 4,0]	2,9 [2,2; 3,3]	0,616
Креатинин (мкмоль/л)	64,0 [56,0; 69,0]	63,0 [53,5; 71,0]	0,450
Пресепсин (нг/л)	235,0 [173,7; 394,7]	599,0 [388,0; 940,3]	0,01
Железо (мкмоль/л)	14,4 [8,8; 18,0]	10,2 [7,0; 14,5]	0,201
ЛДГ (ЕД/л)	409,4 [335,4; 492,0]	528 [462,3; 940,0]	0,032
СОЭ (мм/час)	41,0 [28,0; 31,0]	38,5 [30,4; 50,5]	0,728



ROC-кривые статистически значимых лабораторных параметров для прогнозирования степени тяжести COVID-19
ROC curves of significant laboratory parameters for predicting COVID-19 severity

Таблица 2
Оптимальные пороговые значения статистически значимых параметров и их прогностические характеристики
Table 2
Optimal cut-off values for significant parameters and their predictive characteristics

	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	AUC (95% ДИ)
АСТ (ЕД/л)	26,9	0,75 (0,5–1)	0,76 (0,59–0,90)	0,78 (0,60–0,95)
ЛДГ (ЕД/л)	523	0,58 (0,33–0,83)	0,79 (0,66–0,93)	0,72 (0,54–0,89)
Пресепсин (нг/л)	484	0,73 (0,45–1)	0,83 (0,58–0,93)	0,82 (0,64–0,997)
аЧТВ (сек.)	35,2	0,5 (0,25–0,75)	1 (1–1)	0,79 (0,64–0,95)

Оптимальные пороговые значения и их прогностические характеристики представлены в табл. 2. Наряду с изученными ранее диагностическими биомаркерами АСТ, ЛДГ, аЧТВ, пресепсин оказался значимым предиктором тяжести состояния при COVID-19 у беременных женщин (с точкой отсечения 484 пг/мг, чувствительностью 0,73 и специфичностью 0,83) [7].

Настоящее исследование продемонстрировало взаимосвязь показателей активности АСТ, ЛДГ, содержания пресепсина и аЧТВ с критериями особенностей течения COVID-19 у беременных женщин. Пресепсин обладает наибольшим потенциалом прогнозирования степени тяжести COVID-19 и может рассматриваться как предиктор легкой/средней степени тяжести заболевания. Вместе с тем комбинированное применение указанных лабораторных тестов может повысить диагностическую чувствительность и диагностическую специфичность исследования. Остальные биомаркеры воспаления и коагуляции оказались недостаточно информативными для прогнозирования тяжести заболевания.

По данным литературы, спектр клинических проявлений заболевания варьирует в широких пределах – от незначительных неспецифических симптомов до тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью [8]. При этом физиологические изменения в организме женщины, наблюдаемые во время беременности, на фоне инфекции COVID-19 часто связаны с нежелательными акушерскими событиями. Например, беременные женщины с диагнозом COVID-19 входят в группу высокого риска преждевременных родов и экстренного кесарева сечения [9, 10]. В этой связи для правильного ведения заболевания и беременности, а также установления показаний к госпитализации и более интенсивной терапии инфицированных пациенток представляется важным прогнозирование клинической динамики COVID-19. Для этого в отобранных когортах была изучена взаимосвязь между степенью тяжести COVID-19 и уровнями различных лабораторных параметров. Vakili и соавт. указали на преобладание лимфопении и повышение уровня ЛДГ у пациентов старшей возрастной группы, в то время как повышение уровня лейкоцитов, СРБ и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам чаще встречалось в группе беременных женщин [11]. Однако по-прежнему сказывается явный дефицит научных данных, отражающих влияние COVID-19 на лабораторные показатели во время беременности, а результаты проведенных исследований порой носят противоречивый характер. Так, Vozkurt и соавт. не обнаружили значимых различий в лабораторных показателях беременных женщин с COVID-19 различной степени тяжести [12]. Напротив, в другом



исследовании была установлена четкая взаимосвязь между высокими концентрациями СРБ и D-димера и тяжелой коронавирусной пневмонией, а также зафиксированы низкие значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса у женщин – реконвалесцентов COVID-19 [13]. Авторы определили оптимальные пороговые уровни СРБ, D-димера и лимфоцитов для прогнозирования тяжелой пневмонии (>60 мг/л, $>1,9$ мг/л и $<0,9 \times 10^9$ /л соответственно), однако анализ прогностической значимости указанных лабораторных параметров не проводился. В публикации [2] приводятся доказательства высокой чувствительности (94,7%) и специфичности (52,8%) совместного использования СРБ и ферритина в прогнозировании степени тяжести COVID-19 с пороговыми значениями биомаркеров 10,8 мг/л и 26,5 мг/л соответственно. Двумя другими информативными лабораторными тестами явились определение активности АСТ и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, значения которых были достоверно выше в группе беременных с тяжелым течением COVID-19 при сравнении с группой пациенток с легкими или среднетяжелыми формами COVID-19 ($p=0,048$ и $p=0,035$ соответственно). Во многом результаты выполненного исследования согласуются с приведенными данными литературы, однако до настоящего времени не оценивалась прогностическая значимость нового биомаркера – пресепсина в когорте беременных с COVID-19. Полученные результаты позволяют дополнить диагностическую панель лабораторных предикторов COVID-19 тяжелого течения у беременных женщин.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозирование степени тяжести коронавирусной болезни служит важным компонентом диагностического поиска, в ряде случаев оно позволит избежать необоснованных госпитализаций, не подвергая дополнительному риску беременных женщин с COVID-19. Достоверными предикторами тяжелого течения COVID-19 во время беременности являются активированное частичное тромбопластиновое время, активность аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и содержание пресепсина, при этом информативность последнего биомаркера в оценке тяжести течения коронавирусной инфекции у беременных до настоящего времени не оценивалась. Дальнейшие многоцентровые и проспективные исследования должны быть направлены на подтверждение прогностической значимости указанных лабораторных параметров в условиях реальной клинической практики.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
2. Sahin O, Aktoz F, Bagci H, Vurgun E. The role of laboratory parameters in predicting severity of COVID-19 disease in pregnant patients. *J Obstet Gynaecol*. 2022 Aug;42(6):1917–1921. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2054681>.
3. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
4. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837–845.
5. Sun X, Xu W. Fast Implementation of DeLong's Algorithm for Comparing the Areas Under Correlated Receiver Operating Characteristic Curves. *IEEE Signal Processing Letters*. 21(11):1389–1393. <https://doi.org/10.1109/LSP.2014.2337313>.
6. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011 Mar 17;12:77. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>.
7. Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, Tantry US, Berger JS, Chan MY, et al. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: A Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol*. 2022 Jul;19(7):475–495. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00665-7>.

8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
9. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug; 25:100446. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100446>.
10. Sentilhes L, De Marcillac F, Jouffrieau C, Kuhn P, Thuet V, Hansmann Y, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6): 914.e1–914.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.022>.
11. Vakili S, Savardashtaki A, Jamalnia S, Tabrizi R, Nematollahi MH, Jafarinia M, et al. Laboratory findings of COVID-19 infection are conflicting in different age groups and pregnant women: a literature review. *Arch Med Res*. 2020 Oct;51(7):603–607. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.06.007>.
12. Bozkurt FT, Tercan M, Patmano G, Bingol Tanriverdi T, Demir HA, Yurekli UF, et al. Can ferritin levels predict the severity of illness in patients with COVID-19? *Cureus*. 2021 Jan 21;13(1): e12832. <https://doi.org/10.7759/cureus.12832>.
13. Pereira A, Cruz-Melguizo S, Adrien M, Fuentes L, Marin E, Perez-Medina T, et al. Clinical course of coronavirus disease-2019 in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Jul;99(7):839–847. <https://doi.org/10.1111/aogs.13921>.