

УДК 616.37-006.6-07-08:577.23 (476)

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Р. М. СМОЛЯКОВА¹⁾, А. М. МОЛЧАН¹⁾, Е. М. ШПАДАРУК²⁾, О. В. ЛОЗИНСКАЯ²⁾, Е. В. ГАПЕЕНКО³⁾

¹⁾ Минский областной клинический госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны им. П. М. Машерова,
а/г Лесной, 223040, Минский район, Беларусь

²⁾ Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова,
Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

³⁾ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова,
а/г Лесной, 223040, Минский район, Беларусь

Образец цитирования:

Смолякова РМ, Молчан АМ, Шпадарук ЕМ, Лозинская ОВ, Гапеенко ЕВ. Прогностические критерии оценки осложненного течения коронавирусной инфекции COVID-19. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2023;4:53–64.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2023-4-53-64>

For citation:

Smolyakova RM, Molchan AM, Spadaruk KM, Lozinskaya OV, Gapeenko EV. Prognostic criteria for assessing complicated course of COVID-19 coronavirus infection. *Journal of the Belarusian State University. Ecology.* 2023;4:53–64. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2023-4-53-64>

Авторы:

Раиса Михайловна Смолякова – доктор биологических наук, профессор; заведующий клинико-диагностической лабораторией.

Алла Михайловна Молчан – врач высшей категории; заместитель главного врача по медицинской части.

Екатерина Михайловна Шпадарук – кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры общей биологии и генетики.

Ольга Владиславовна Лозинская – старший преподаватель кафедры общей биологии и генетики.

Гапеенко Елена Владимировна – кандидат биологических наук; заведующий онкологическим отделением вирусологии.

Authors:

Raisa M. Smolyakova, doctor of sciences (biological), full professor; head of the clinical diagnostic laboratory.

smol60@mail.ru

Alla M. Molchan, doctor of the highest category; deputy chief physician for the medical part.

Katsiaryna M. Shpadaruk, PhD (biology), docent; associate professor at the department of general biology and genetics.

katshp@tut.by

Olga V. Lozinskaya, senior lecturer at the department of general biology and genetics.

aromia@rambler.ru

Elena V. Gapeenko, PhD (biology); head of the department of oncology of virology.

Gapeenko@bk.ru

Проанализированы в процессе комплексного лечения нарушения в гомеостазе, диагностированные у пациентов с благоприятным прогнозом и с осложненным течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, получавших лечение в ГУ «Республиканский клинический госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны имени П. М. Машерова» в 2020–2021 гг. Первую группу ($n = 100$) составили пациенты с осложненным течением коронавирусной инфекции и благоприятным прогнозом, во вторую группу ($n = 100$) включены пациенты с осложнением течения COVID-19 и неблагоприятным прогнозом. Группу контроля ($n = 70$) составили лица, не имеющие патологии по клинико-анамнестическим данным в период обследования. Во всех группах обследуемые лица были сопоставимы по возрасту и полу. Гематологические исследования выполнены пациентам с коронавирусной инфекцией в динамике комплексного лечения на 1-е, 5-е и 10-е сутки. Анализ полученных данных показал статистически значимые различия ($p < 0,05$) изучаемых клеточных показателей периферической крови (уровень СОЭ, общее содержание лейкоцитов, относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов) и интегральных гематологических показателей клеточной реактивности организма (индекс соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (ИЛСОЭ), лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу (ЛИИ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ)) по отношению к контролю на 10-е сутки наблюдения. На основе изучения динамики интегральных показателей гомеостаза разработана новая клинико-лабораторная система оценки степени тяжести общего функционального состояния организма, которая позволяет прогнозировать развитие системного воспалительного ответа, «нейтрофильного взрыва» и повысить эффективность комплексной терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция SARS-CoV-2; интегральные гематологические показатели клеточной реактивности организма; система лабораторной оценки степени тяжести функционального состояния организма.

PROGNOSTIC CRITERIA FOR ASSESSING COMPLICATED COURSE OF COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION

R. M. SMOLYAKOVA^a, A. M. MOLCHAN^a, K. M. SPADARUK^b, O. V. LOZINSKAYA^b, E. V. GAPEENKO^c

^a*Minsk Regional Clinical Hospital for the Disabled of the Great Patriotic War named after P. M. Masherov, Liasny Agro-town, 223040, Minsk region, Belarus*

^b*International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University, 23/1 Daihabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus*

^c*N. N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Liasny Agro-town, 223040, Minsk region, Belarus*

Corresponding author: R. M. Smolyakova (smol60@mail.ru)

The article analyzes in the dynamics of complex treatment disturbances in homeostasis diagnosed in patients with a favorable prognosis and with a complicated course of coronavirus infection SARS-CoV-2, who received treatment at the Republican Clinical Hospital for Disabled Persons of the Great Patriotic War named after P. M. Masherov in 2020–2021. The first group ($n = 100$) included patients with a complicated course of coronavirus infection and a favorable prognosis; the second group ($n = 100$) included patients with a complicated course of COVID-19 and a poor prognosis. The control group ($n = 70$) consisted of persons who had no pathology according to clinical and anamnestic data during the examination period. In all groups, the subjects were comparable in age and gender. Hematological studies were performed in patients with coronavirus infection in the dynamics of complex treatment on the 1st, 5th and 10th day. Analysis of the data obtained showed statistically significant differences ($p < 0.05$) in the studied cellular indicators of peripheral blood (ESR level, total leukocyte content, relative content of band neutrophils, segmented neutrophils, lymphocytes) and integral hematological indicators of the body's cellular reactivity (leukocyte ratio and rate index erythrocyte sedimentation rate (ILSE), Kalf-Kalif leukocyte intoxication index (LII), neutrophil-monocyte ratio index (MNRI), neutrophil-lymphocyte ratio index (NLRI)) in relation to the control on the 10th day of observation. Based on the study of the dynamics of integral indicators of homeostasis, a new clinical and laboratory system has been developed for assessing the severity of the general functional state of the body, which makes it possible to predict the development of a systemic inflammatory response, a «neutrophil explosion» and increase the effectiveness of complex therapy in patients with coronavirus infection COVID-19.

Keywords: coronavirus infection SARS-CoV-2; integral hematological indicators of the body's cellular reactivity; a system for laboratory assessment of the severity of the functional state of the body.

Введение

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что эпидемия COVID-19 («coronavirus disease 2019») представляет собой чрезвычайную ситуацию международного значения. Анализ клинических данных

пациентов с острой коронавирусной инфекцией свидетельствует, что тяжесть симптомов варьирует от легкого гриппоподобного заболевания до тяжелой вирусной пневмонии, приводящей к острому респираторному дистресс-синдрому, а в ряде случаев, и летальному исходу. Ретроспективная оценка клинических и лабораторных данных пациентов с COVID-19 способствовала разработке научно-исследовательскими группами прогностических моделей риска развития тяжелого заболевания и неблагоприятного исхода.

Метаанализ 30 исследований (53 тыс. заболеваний) позволил стратифицировать пациентов на ранней стадии COVID-19 с плохим прогнозом. В динамике наблюдения установлены повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ), ЛДГ и D-димера, а также снижение количества тромбоцитов и лимфоцитов в крови [1].

Выполненный исследователями метаанализ 13 исследований с участием 3 027 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 показал, что клинические проявления, ассоциированные с лихорадкой и одышкой, связаны с прогрессированием заболевания. Уровни АСТ > 40 ед/л, ЛДГ > 245 ед/л и креатинина > 133 моль/л свидетельствуют о развитии дисфункции печени и почек и необходимости своевременного принятия терапевтических мер для предотвращения ухудшения состояния пациентов [2].

Группой исследователей под руководством Wynants, et al. проанализировано 145 прогностических моделей и сделан вывод о нецелесообразности использования каких-либо моделей в клинической практике. Предикторы, которые были выявлены в процессе проведенной работы, следует рассматривать как кандидаты для разработки новых, более строгих моделей. Вместе с тем данной группой авторов выделены такие показатели, как СРБ, отношение нейтрофилов к лимфоцитам и ЛДГ в качестве наиболее значимых прогностических лабораторных маркеров течения заболевания COVID-19 [3].

Так, риск развития тяжелой формы COVID-19 повышается с увеличением числа прогностических факторов. Следовательно, в прогностической модели предпочтение отводится объективным количественным показателям, по которым доказаны достоверно значимые различия в значениях параметров между пациентами в группах с тяжелым состоянием и средней степени тяжести: количество лейкоцитов ($8,2 \pm 3,4$ против $6,3 \pm 3,2$; $p = 0,017$), нейтрофилов ($7,1 \pm 3,4$ против $4,1 \pm 3,0$; $p < 0,001$), лимфоцитов ($0,7 \pm 0,3$ против $1,6 \pm 0,7$; $p < 0,001$), тромбоцитов ($184,7 \pm 75,3$ против $259,8 \pm 104,6$; $p = 0,002$) [4].

Доказано, что иммунный ответ хозяина на SARS-CoV-2 играет решающую роль в патогенезе и клинических проявлениях COVID-19. Показано, что SARS-CoV-2 не только активирует противовирусные иммунные ответы, но и способствует возникновению неконтролируемых воспалительных реакций, характеризующихся выраженным выбросом провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелой формой COVID-19, что приводит к лимфопении, дисфункции лимфоцитов и аномалиям гранулоцитов и моноцитов. Данные нарушения в системе иммунитета, в большинстве случаев, сопряжены с развитием вторичных бактериальных инфекций, септического шока и тяжелой полиорганной недостаточности с неблагоприятным исходом.

Метаанализ 11 исследований показал, что лимфопения (определяемая как абсолютное количество лимфоцитов $< 0,6 \times 10^9/\text{л}$) была наиболее частой особенностью умерших пациентов [5; 6]. Лимфопения тесно связана с тяжелым течением заболевания [4; 5] и является показанием для госпитализации пациентов в отделение интенсивной терапии [6]. Предложена прогностическая модель, основанная на подсчете лимфоцитов в двух временных точках: у пациентов менее чем с 20 % лимфоцитов в 10–12-й дни от появления симптомов и менее 5 % лимфоцитов в 17–19-й дни диагностированы неблагоприятные исходы [7].

В ретроспективных исследованиях большинства научно-исследовательских групп показано, что нейтрофилия является выражением гипервоспалительного состояния при COVID-19 и тяжелого течения заболевания с исходом в критическое. Имеется точка зрения, что нейтрофилия является признаком развития вторичной бактериальной инфекции, степень нейтрофилии коррелирует с тяжестью состояния пациентов и прогнозом [8].

В критических состояниях наиболее распространенными осложнениями, ассоциированными с неблагоприятным исходом, являются вторичная инфекция (90 против 40 %), острый респираторный дистресс-синдром (40–90 против 4 %), септический шок (45 против 0 %), острая почечная недостаточность (10–20 %), острая сердечная недостаточность (20 против 2 %) и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС; > 20 против 0 %) [9].

Разработка факторов прогноза у пациентов с COVID-19 имеет первостепенное значение для стратификации лиц с повышенным риском неблагоприятного исхода и принятия неотложных терапевтических решений для снижения летальности.

В настоящее время доказано, что основными факторами риска тяжелого течения коронавирусной инфекции являются пожилой возраст, хронические сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, заболевания легких, сахарный диабет и гипертензия), температура тела $\geq 37,8$ °С, двусторонние легочные инфильтраты, повышенные уровни клинико-диагностических показателей системного воспаления. Ретроспективная оценка показала, что летальные исходы при вирусной инфекции SARS-CoV-2 ассоциированы, в большинстве случаев с развитием синдрома полиорганной недостаточности.

В многочисленных исследованиях показано, что лимфопения у 80 % пациентов сопряжена с крайне тяжелым COVID-19 и коррелирует с неблагоприятным исходом.

Так, лимфопения, повышение содержания в крови провоспалительных маркеров и цитокинов, гиперкоагуляция характеризуют тяжелое течение COVID-19, что объясняет разнообразие клинической картины заболевания от бессимптомных до тяжелых и крайне тяжелых случаев.

Вместе с тем до настоящего времени остаются до конца неизученными механизмы взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с организмом-вирусоносителем и аспекты вызываемого им заболевания.

Проведенный анализ мировой литературы по изучению прогностических клинико-лабораторных биомаркеров, характеризующих степень тяжести пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, показал актуальность разработки и апробации новых прогностических моделей оценки функционального состояния пациентов для принятия неотложных терапевтических решений при ведении тяжелого и крайне тяжелого контингента пациентов с COVID-19.

Общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов позволяет контролировать общее состояние пациента и косвенно оценить степень его тяжести. В большинстве случаев у пациентов COVID-19 при состоянии средней тяжести и тяжелом состоянии наблюдается лейкопения, лимфопения, реже – тромбоцитопения. Развитие острого дистресс-синдрома в данной группе пациентов характеризуется лейкоцитозом за счет абсолютной нейтрофилии и лимфопении. В настоящее время существует предположение о механизмах развития лимфопении при COVID-19, которое заключается в инфицировании лимфоцитов напрямую вирусом, в основном Т-клеток с «истощением» CD4 + и CD8 + клеток и подавлением клеточного иммунного ответа [10].

При неблагоприятном течении COVID-19 с присоединением вторичной бактериальной инфекции или развитием острого респираторного дистресс-синдрома с неблагоприятным прогнозом информативность общего анализа крови менее значима по отношению к значениям интегральных гематологических показателей гомеостаза.

Таким образом, у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 необходим поиск эффективных информативных диагностических маркеров, позволяющих объективно оценить функциональное состояние пациентов, осуществлять динамический мониторинг проводимой терапии и прогнозировать течение заболевания и его исход.

В настоящий период перед диагностическими и клиническими службами остро встает вопрос о поиске, разработке, апробации и адаптации новых объективных и диагностически эффективных способов клинического ведения тяжелых и крайне тяжелых пациентов, выборе комплексных программ лечения и реабилитации.

Цель настоящего исследования – разработка прогностических критериев определения степени тяжести общего функционального состояния пациентов с коронавирусной инфекцией на основе новой клинико-лабораторной системы оценки эндогенной интоксикации по интегральным показателям гемограммы с целью динамического мониторинга проводимой терапии и прогнозирования течения заболевания.

Материалы и методы исследования

Материалом настоящего исследования явились анамнестические, клинические, лабораторно-диагностические данные пациентов, получавших лечение в ГУ «Республиканский клинический госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны имени П. М. Машерова» в 2020–2021 гг.

Первую группу ($n = 100$) составили пациенты с осложненным течением коронавирусной инфекции и благоприятным прогнозом, во вторую группу ($n = 100$) включены пациенты с осложнением течения COVID-19 и неблагоприятным прогнозом. Группу контроля ($n = 70$) составили лица, не имеющие патологии по клинико-анамнестическим данным в период обследования. Во всех группах обследуемые лица были сопоставимы по возрасту и полу.

Гематологические исследования выполнены пациентам с коронавирусной инфекцией в динамике комплексного лечения на 1-е, 5-е и 10-е сутки.

Общий анализ крови всем обследуемым выполнен на автоматическом гематологическом анализаторе *5-diff XN-350 (Sysmex, Япония)* с использованием реагентов и контрольных материалов производителя (*Sysmex Corporation, Япония*).

Интегральные гематологические показатели клеточной реактивности организма рассчитывали согласно полученным значениям гемограммы: индекс соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (ИЛСОЭ), лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу (ЛИИ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ) [10].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного обеспечения *SPSS* (версия 21, США), *STATISTICA* (версия 10, США) с проверкой нормальности распределения количественных показателей в выборке с использованием критерия *Shapiro-Wilk*. Количественные значения

показателей не подчинялись нормальному закону распределения и описывались в виде медиано-квартильных характеристик: медианы 25 и 75-го перцентилей – Me (25–75 %). При изучении статистических различий исследуемых показателей использовали критерий *Mann-Whitney*. Для попарно связанных вариантов (до – после) достоверность различий оценивали по критерию *Wilcoxon's*. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование динамики гемограммы свидетельствует, что неспецифическим критерием оценки интоксикации у пациентов с коронавирусной инфекцией является повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). При острых воспалительных заболеваниях СОЭ повышается спустя сутки после начала заболевания и остается высоким в течение 10 суток. Возрастание уровня данного показателя свидетельствует о присоединившейся бактериальной инфекции. Медиана значения СОЭ (рис. 1) на 5-е сутки комплексного лечения значительно возросла ($p < 0,05$) до 37,4 мм/час [32,2; 42,0] в 3,6 раза в группе пациентов с благоприятным прогнозом по сравнению с группой контроля (10,4 мм/час [8,6; 12,3]) и оставалось высоким на 10-е сутки наблюдения – 29,6 мм/час [28,0; 33,2]. В группе пациентов с неблагоприятным прогнозом СОЭ повысилось в 4,5 раза (47,2 мм/час [45,6; 50,2]) на 10-е сутки мониторинга по сравнению с таковым в контроле ($p < 0,05$).

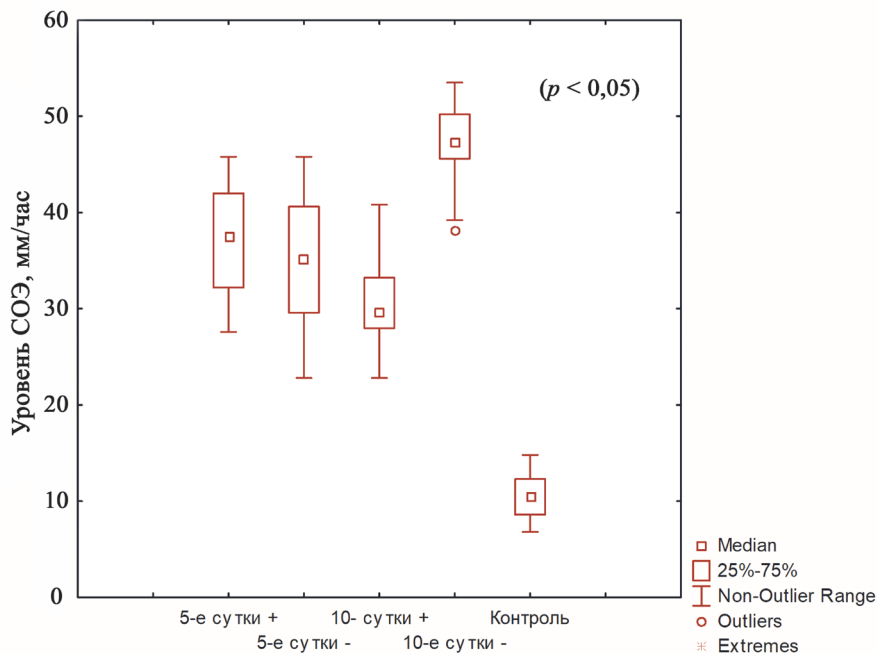


Рис. 1. Уровень СОЭ в периферической крови у пациентов с благоприятным прогнозом и с осложненным течением коронавирусной инфекции в динамике лечения

Fig. 1. Level of ESR in peripheral blood in patients with a favorable prognosis and with a complicated course of coronavirus infection in the dynamics of treatment

Результаты выполненных исследований установили увеличение общего количества лейкоцитов на 5-е сутки в группе пациентов с благоприятным прогнозом до $9,6 \times 10^9/\text{л}$ [8,5; 10,3] в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой, у которых данный показатель составил $6,3 \times 10^9/\text{л}$ [5,6; 7,0] ($p < 0,05$); на 10-е сутки содержание лейкоцитов незначительно снизилось – до $8,3 \times 10^9/\text{л}$ [7,4; 9,6]. У пациентов с неблагоприятным прогнозом течения коронавирусной инфекции уровень лейкоцитов оставался повышенным на протяжении всех сроков наблюдения (5-е сутки – $10,8 \times 10^9/\text{л}$ [9,6; 11,9,]) и на 10-е сутки составил $22,4 \times 10^9/\text{л}$ [20,8; 23,0] в 3,6 раза по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$). Сравнительными исследованиями установлено, что содержание лейкоцитов в периферической крови на 10-е сутки в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом выше в 2,7 раза по сравнению с пациентами с благоприятным течением заболевания ($p < 0,05$) (рис. 2).

В динамике лечения пациентов с осложненным течением COVID-19 в отделении интенсивной терапии отмечено достоверное увеличение на 5-е сутки относительного количества палочкоядерных нейтрофилов 9,8 % [7,7; 11,4] в 4,6 раза ($p < 0,05$) по отношению к группе контроля 2,0 % [1,2; 2,8] (рис. 3). Сравнительные исследования установили значительное повышение в 6,6 раза уровня палочкоядерных нейтрофилов

у пациентов в группе неблагоприятного прогноза на 10-е сутки терапии 13,2 % [10,0; 15,2] по сравнению с таковым в группе контроля и в 2,75 раза по сравнению с пациентами, имеющими благоприятный прогноз, у которых данный параметр составил 4,8 % [4,4; 5,3] ($p < 0,05$).

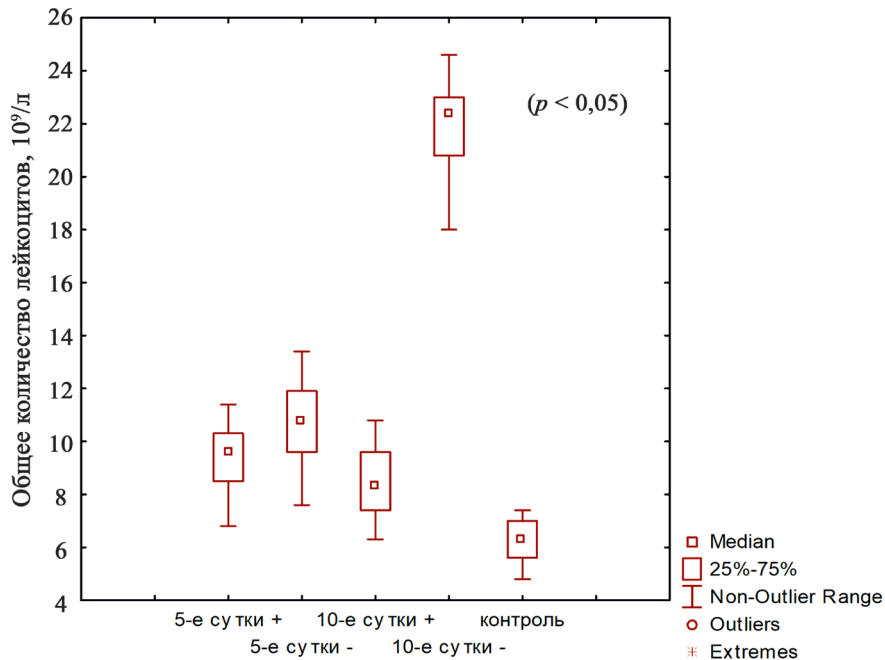


Рис. 2. Уровень лейкоцитов в периферической крови у пациентов с благоприятным прогнозом и с осложненным течением коронавирусной инфекции в динамике лечения

Fig. 2. Level of leukocytes in peripheral blood in patients with a favorable prognosis and with a complicated course of coronavirus infection in the dynamics of treatment

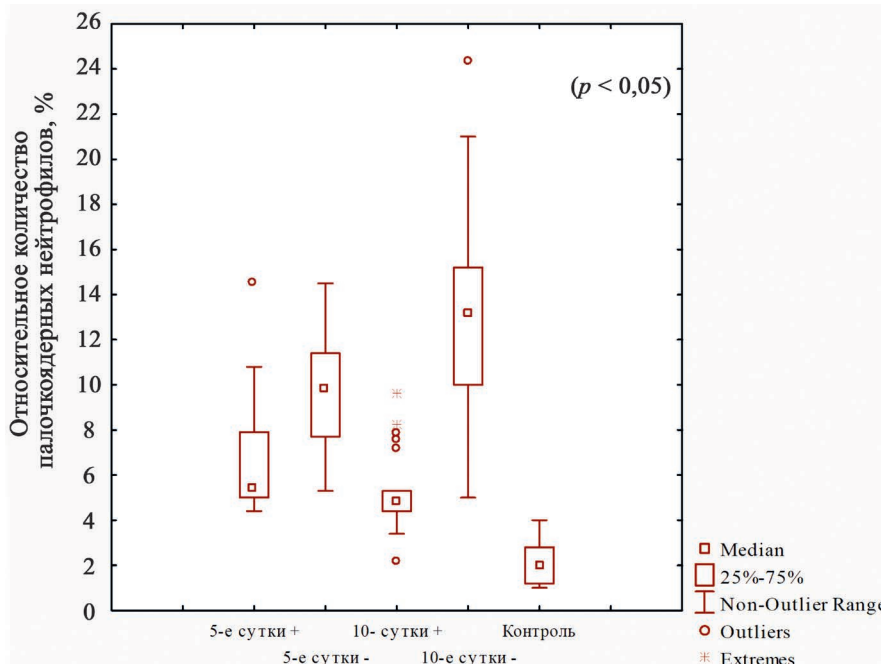


Рис. 3. Уровень палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови у пациентов с благоприятным прогнозом и с осложненным течением коронавирусной инфекции в динамике лечения

Fig. 3. The level of band neutrophils in peripheral blood in patients with a favorable prognosis and with a complicated course of coronavirus infection in the dynamics of treatment

Сопоставительный анализ количественного пула сегментоядерных нейтрофилов у пациентов с осложненным течением COVID-19 выявил их выраженные изменения, коррелирующие с исходом заболевания (рис. 4). В группе пациентов с благоприятным прогнозом наблюдалось увеличение в гемограмме сегментоядерных нейтрофилов 71,2 % [70,0; 77,0] в 1,3 раза на 5-е сутки по сравнению с группой контроля 53,3 % [51,5; 54,0] ($p < 0,05$), на 10-е сутки исследуемый показатель снижался и составил 67 % [61,1; 72,0]. У пациентов с неблагоприятным прогнозом отмечена тенденция к повышению относительного количества сегментоядерных нейтрофилов на протяжении всех дней наблюдения (на 5-е сутки – 75,0 % [71,0; 82,0]) с максимальными значениями показателя 79,6 % [74,2; 84,0] в 1,5 раза на 10-е сутки по отношению к таковым в контроле ($p < 0,05$).

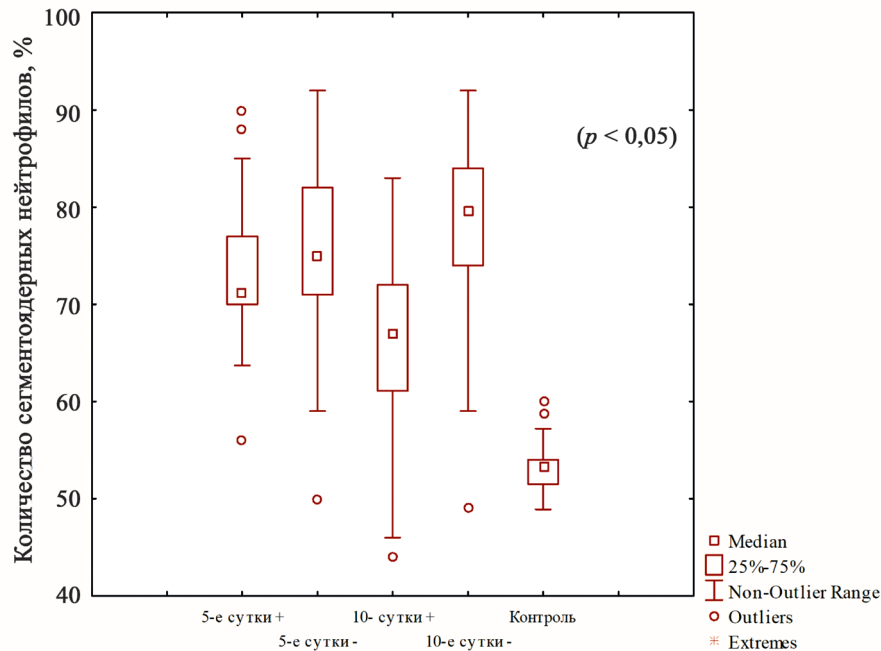


Рис. 4. Уровень сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови у пациентов с благоприятным прогнозом и с осложненным течением коронавирусной инфекции в динамике лечения

Fig. 4. Level of segmented neutrophils in peripheral blood in patients with a favorable prognosis and with a complicated course of coronavirus infection in the dynamics of treatment

Анализ данных литературы и практических рекомендаций по оказанию помощи при COVID-19 показал, что выявляемый у пациентов нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты $>12 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $>75\%$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, является неспецифическим маркером вирусной пневмонии и характеризует присоединение бактериальной инфекции.

Результатами выполненных исследований выявлена выраженная лимфопения у пациентов с тяжелой формой инфекции, которая может рассматриваться как самостоятельный прогностический маркер неблагоприятного прогноза.

Анализ полученных данных гемограммы выявил снижение среднестатистических значений лимфоцитов у пациентов при благоприятном прогнозе до 12,4 % [10; 14,9] в 2,8 раза на 5-е сутки по сравнению с группой контроля 34,3 % [32,4; 36,1] ($p < 0,05$). В динамике наблюдения у пациентов данной группы на 10-е сутки установлено увеличение относительного количества лимфоцитов в 1,4 раза 17,1 % [12,4; 20,0], что статистически значимо ниже в 2 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). У пациентов в критическом состоянии на протяжении всех дней наблюдения (на 5-е сутки – 4,8 % [3,6; 6,4], на 10-е сутки – 5,2 % [4,0; 7,2]) выявлена выраженная лимфопения. На 10-е сутки наблюдения обнаружено значительное снижение количества лимфоцитов в 6,6 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) (рис. 5) и в 3,3 раза ниже по сравнению с группой благоприятного прогноза ($p < 0,05$). В группе с неблагоприятным течением коронавирусной болезни лимфопения оказалась достоверно связана с повышенным риском летального исхода.

Таким образом, гематологические показатели периферической крови позволяют судить о выраженности воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии при острой коронавирусной инфекции.

Результаты выполненных исследований показали, что развитие и прогрессирование воспалительной реакции характеризовалось возрастанием уровня интегрального параметра ИЛСОЭ на 1-е сутки у пациентов 1-ой группы с благоприятным прогнозом (1,44 отн. ед. [1,40; 1,52]) в 2,8 раза, у пациентов 2-ой группы с неблагоприятным прогнозом течения коронавирусной инфекции (3,43 отн. ед. [2,93; 3,60]) в 6,7 раза по отношению к таковому в группе контроля (0,51 отн. ед. [0,46; 0,59]) ($p < 0,05$).

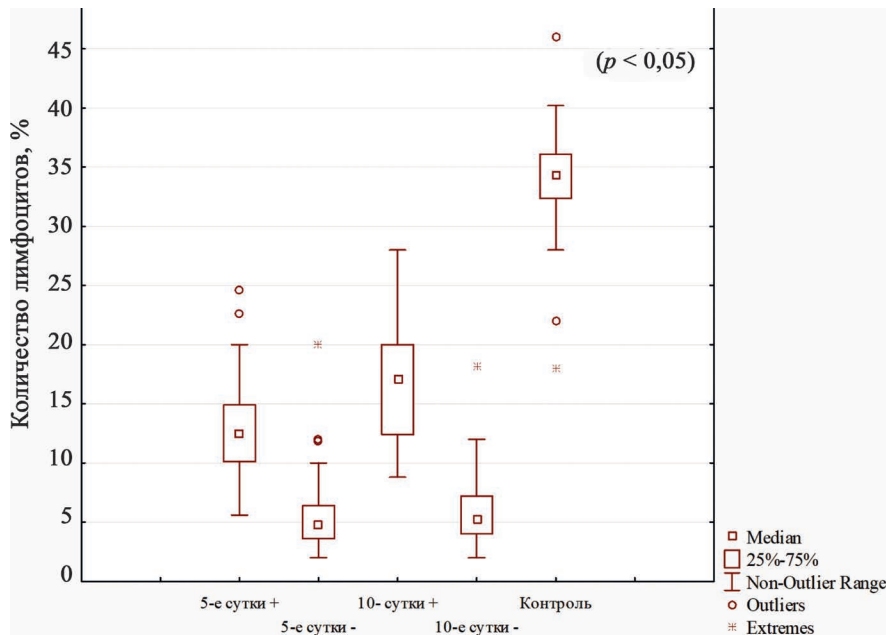


Рис. 5. Уровень лимфоцитов в периферической крови у пациентов с благоприятным прогнозом и с осложненным течением коронавирусной инфекции в динамике лечения

Fig. 5. The level of lymphocytes in peripheral blood in patients with a favorable prognosis and a complicated course of coronavirus infection in the dynamics of treatment

На 5-е сутки наблюдения выявлено незначительное повышение исследуемого параметра до 2,06 отн. ед. [1,96; 2,24] в 1-й группе пациентов и до 3,53 отн. ед. [3,34; 3,84] во 2-й группе. Сравнительный анализ выполненных исследований показал (рис. 6) выраженный противовоспалительный ответ организма у пациентов с коронавирусной инфекцией на 10-е сутки лечения в группе благоприятного прогноза до 238 % (3,43 отн. ед. [3,24; 3,80]), при неблагоприятном прогнозе – до 162 % (5,56 отн. ед. [5,54; 5,78]) по отношению к значениям показателя ИЛСОЭ на 1-е сутки, соответственно, ($p_{\text{Wilcoxon's}} < 0,05$). Сопоставительный анализ интегральных индексов клеточной реактивности в исследуемых группах пациентов выявил выраженные изменения данных показателей на 10-е сутки наблюдения по отношению к контролю в 6,72 раза при благоприятном прогнозе и в 10,9 раза при неблагоприятном течении коронавирусной болезни ($p < 0,05$).

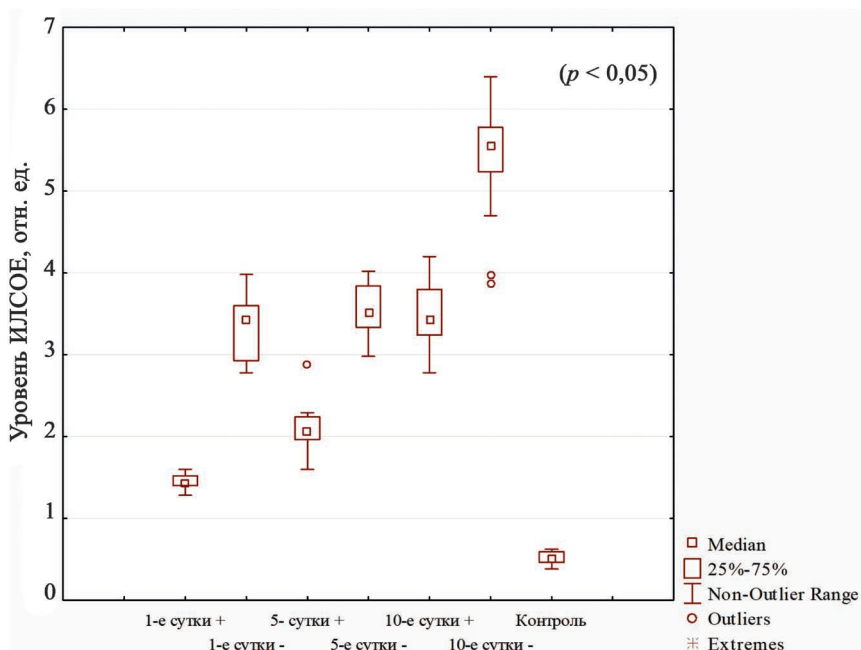


Рис. 6. Уровень показателя ИЛСОЭ у пациентов с благоприятным прогнозом и с осложненным течением коронавирусной инфекции при мониторинге терапии

Fig. 6. ILSE level in patients with a favorable prognosis and with a complicated course of coronavirus infection when monitoring therapy

Развитие синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с коронавирусной инфекцией характеризовалось увеличением параметра ЛИИ на 1-е сутки при благоприятном прогнозе (5,41 отн. ед. [5,28; 5,64]) в 5,4 раза, при неблагоприятном прогнозе (13,65 отн. ед. [13,22; 13,78]) – в 13,5 раза по сравнению со значением показателя в контроле (1,01 отн. ед. [0,92; 1,18]) ($p < 0,05$). У пациентов с благоприятным прогнозом отмечено снижение на 10-е сутки исследуемого параметра ЛИИ (4,20 отн. ед. [3,93; 5,24]) в 1,3 раза по отношению к 1-ым суткам наблюдения. У пациентов с COVID-19 при неблагоприятном прогнозе синдром системного воспалительного ответа с развитием тяжелых деструктивных процессов в органах и тканях сопровождался увеличением показателя ЛИИ с 13,65 отн. ед. [13,22; 13,78] на 1-е сутки до 33,19 отн. ед. [30,90; 36,74] в 2,4 раза на 10-е сутки наблюдения (рис. 7).

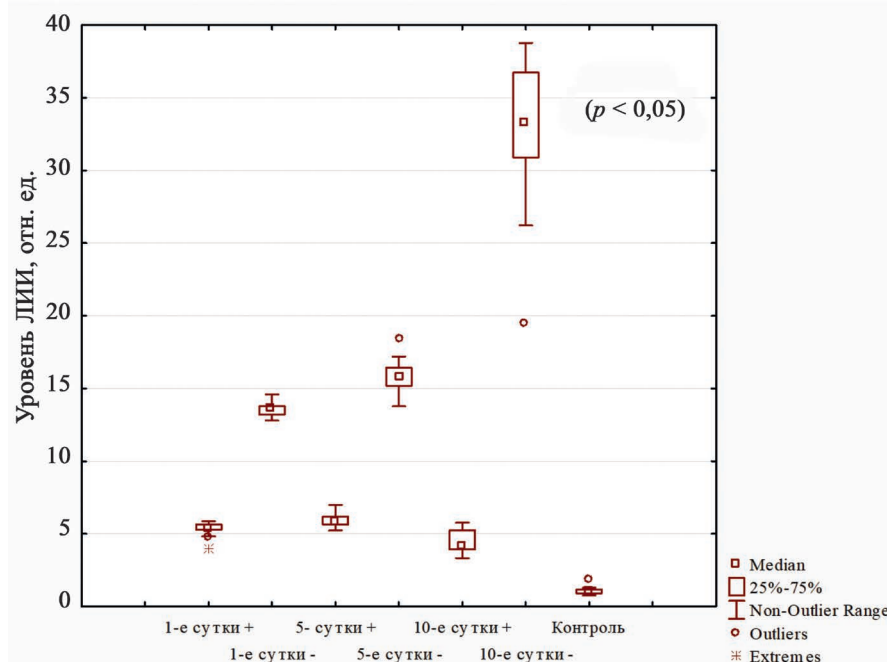


Рис. 7. Уровень показателя ЛИИ у пациентов с благоприятным прогнозом и с осложненным течением коронавирусной инфекции при мониторинге терапии

Fig. 7. LIII level according in patients with a favorable prognosis and with a complicated course of coronavirus infection when monitoring therapy

Развитие вирусной инфекции SARS-CoV-2 с присоединением бактериального компонента сопряжено с углублением дисфункции иммунной системы организма. У пациентов 1-ой группы уровень параметра ИСНЛ на 1-е сутки повышен в 3 раза (7,90 отн. ед. [7,20; 8,28]), у пациентов с неблагоприятным прогнозом в 7,5 раза (20,14 отн. ед. [19,22; 21,46]) по отношению к контролю (2,67 отн. ед. [2,14; 2,88]) ($p < 0,05$). Преобладание в гемограмме клеточных элементов неспецифической защиты над специализированными клетками иммунной защиты при тяжелом течении коронавирусной инфекции сопровождалось развитием «нейтрофильного взрыва» с возрастанием показателя ИСНЛ у пациентов с неблагоприятным прогнозом в 9,1 раза (24,32 отн. ед. [22,48; 25,48]) на 10-е сутки наблюдения по сравнению с таковым в контроле. У пациентов с благоприятным прогнозом на 5-е сутки наблюдалось повышение данного показателя до 11,80 отн. ед. [10,98; 13,65], а затем на 10-е сутки отмечена тенденция к понижению значений изучаемого параметра до 7,88 отн. ед. [6,92; 8,22] ($p > 0,05$) (рис. 8).

Активация микро- и макрофагальной системы защиты у данных пациентов выявила повышение значений показателя ИСНМ в 1-ой группе на 1-е сутки в 1,3 раза (15,24 отн. ед. [13,65; 15,80]), при неблагоприятном прогнозе – (до 27,76 отн. ед. [24,58; 30,90]) в 2,3 раза по сравнению с таковым в контроле (11,83 отн. ед. [11,02; 13,28]) ($p < 0,05$) (рис. 9). В группе пациентов с благоприятным прогнозом на 5-е сутки наблюдалось повышение данного показателя до 24,51 отн. ед. [22,28; 26,52] с последующим понижением на 10-е сутки наблюдения до 16,80 отн. ед. [24,58; 30,90]. У пациентов с неблагоприятным прогнозом отмечена тенденция к повышению уровня ИСНМ на протяжении всех дней наблюдения (на 5-е сутки – 42,73 отн. ед. [37,80; 45,06] с максимальными значениями показателя до 43,47 отн. ед. [41,98; 45,14] в 3,7 раза на 10-е сутки по отношению к таковым в контроле ($p < 0,05$).

Таким образом, интегральные показатели клеточной реактивности гомеостаза позволяют прогнозировать развитие системного воспалительного ответа и «нейтрофильного взрыва», исход заболевания при острой коронавирусной инфекции.

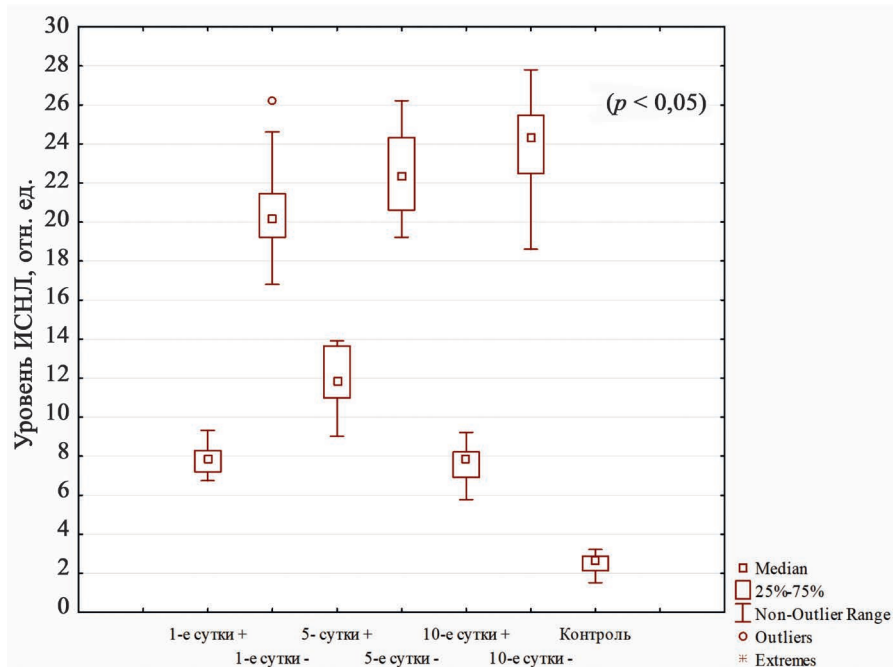


Рис. 8. Уровень показателя ИСНЛ у пациентов с благоприятным прогнозом и с осложненным течением коронавирусной инфекции при мониторинге терапии

Fig. 8. IRNL level in patients with a favorable prognosis and with a complicated course of coronavirus infection when monitoring therapy

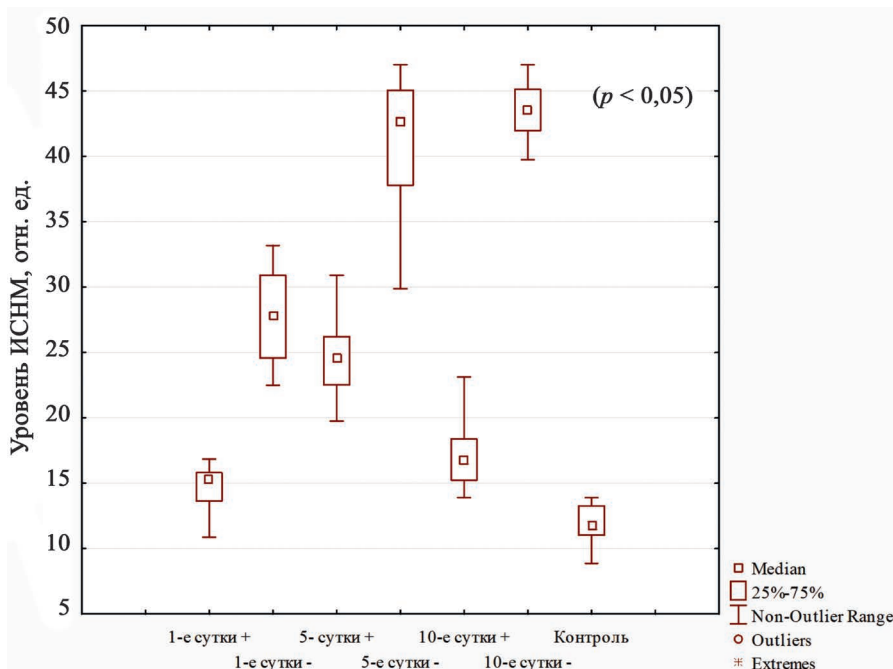


Рис. 9. Уровень показателя ИСНМ у пациентов с благоприятным прогнозом и с осложненным течением коронавирусной инфекции при мониторинге терапии

Fig. 9. IRNM level in patients with a favorable prognosis and with a complicated course of coronavirus infection when monitoring therapy

Современный уровень развития фундаментальной и клинической медицины основывается на интегральной математической оценке диагностической ценности отдельных симптомов и клинико-диагностических тестов.

Для количественной оценки степени тяжести состояния пациента, прогнозирования исхода течения заболевания применяются интегральные медицинские показатели.

Исследование гемограммы показало, что развитие острого инфекционного заболевания, связанного с новым штаммом вируса SARS-CoV-2, обусловлены более низким порогом возбудимости системы крови по сравнению с другими функциональными системами организма. Как правило, гомеостаз отличается быстрым реагированием на изменения внешней и внутренней среды.

Увеличение числа лейкоцитов в периферической крови является следствием системной инфекционной воспалительной реакции – специфической патологической формы общего адаптационного ответа организма на вирусную инфекцию. Повышение абсолютного количества лейкоцитов с увеличением процентного содержания нейтрофильных форм свидетельствовало об увеличенном потреблении лейкоцитов в очагах повреждения.

Сопоставительный анализ интегральных индексов клеточной реактивности у пациентов с осложненным течением коронавирусной инфекцией выявил, что изменение неспецифической адаптационной реакции характеризовалась повышением клеточной реактивности с углублением системной воспалительной реакции, повышением лейкоцитарного индекса интоксикации, преобладанием в лейкограмме клеточного пула неспецифической защиты.

Острое развитие инфекционного процесса с преимущественным поражением легких в анализируемой группе пациентов сопровождалось активизацией воспалительно-некротических процессов, значительным увеличением (в 5,8 раза) лейкоцитарного индекса интоксикации, активизацией процессов неспецифической защиты и инициацией гиперчувствительности немедленного типа.

Проведенными исследованиями установлено, что глубокие изменения в иммунной системе у пациентов при новом штамме коронавирусной инфекции является одним из определяющих факторов течения заболевания. Так, значимая выраженность лабораторных проявлений иммунодефицита характеризовалась интенсификацией реакций неспецифической защиты с нарушением соотношения микрофагально-макрофагальной системы и преобладанием эффекторных звеньев иммунологического процесса.

Таким образом, на основе мониторинга выполненных исследований интегральных показателей гемограммы разработана клиничко-лабораторная система оценки эндогенной интоксикации, позволяющая объективно, по количественным параметрам определить степень тяжести пациентов с коронавирусной инфекцией, разработать комплексный план лечения при развитии осложнений, проводить мониторинг лечения и установить прогноз (таблица).

Система оценки степени тяжести эндогенной интоксикации у пациентов с COVID-19

System for assessing the severity of endogenous intoxication in patients with COVID-19

Показатели	Контроль	Степень тяжести эндотоксемии			
		I (легкая)	II (средней тяжести)	III (тяжелая)	IV (крайне тяжелая)
ЧСС, мин ⁻¹	74,9 ± 1,25	102,9 ± 3,67	116,5 ± 3,96	126,2 ± 4,29	130,6 ± 2,89
ЧДД, мин ⁻¹	16,35 ± 1,62	23,52 ± 1,21	26,15 ± 2,34	30,4 ± 1,54	32,48 ± 1,75
Нарушение функции ЦНС	Отсутствуют	Легкое оглушение сознания	Умеренное оглушение сознания	Глубокое оглушение сознания	Кома (умеренная, глубокая, запредельная)
ЛИИ, усл. ед.	1,01 ± 0,06	4,82 ± 0,28	7,68 ± 1,57	15,53 ± 1,36	23,72 ± 2,75
ИЛСОЭ, усл. ед.	0,518 ± 0,04	2,79 ± 0,54	3,43 ± 0,37	4,05 ± 0,87	5,35 ± 0,69
ИСНМ, усл. ед.	11,83 ± 3,22	17,53 ± 2,89	26,53 ± 3,47	32,2 ± 4,25	40,39 ± 4,58
ИСЛМ, усл. ед.	5,78 ± 0,83	3,2 ± 0,73	2,34 ± 0,54	1,98 ± 0,42	1,57 ± 0,31
ИСНЛ, усл. ед.	2,67 ± 0,06	8,89 ± 0,75	11,78 ± 1,24	22,36 ± 2,38	25,58 ± 2,04
ИСЛ, усл. ед.	2,30 ± 0,09	3,78 ± 0,06	6,87 ± 0,21	11,39 ± 0,47	15,25 ± 0,53

Заключение

У пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 развитие неспецифической адаптационно-компенсаторной реакции различной степени выраженности сопряжено с высоким напряжением стресс-реализующих механизмов регуляции и развитием осложнений. Гомеостаз пациентов с осложненным течением коронавирусной инфекции характеризовался достоверно значимыми изменениями интегральных показателей клеточной реактивности организма, позволяющими прогнозировать течение заболевания и его исход в процессе комплексного лечения.

Эндогенная интоксикация при развитии осложнений течения коронавирусной инфекции характеризуется I–IV степенями тяжести, которым соответствуют разные патогенетические уровни нарушений гуморальных механизмов регуляции, состояния органов биотрансформации и элиминации, расстройств гомеостаза. Использование дифференцированного подхода к оценке гематологических сдвигов в мониторинге терапии позволяет прогнозировать риск развития осложнений и неблагоприятный исход.

Объективная оценка степени тяжести эндогенной интоксикации у пациентов с острой вирусной SARS-CoV-2 инфекцией на клиническом уровне включает использование, наряду с данными классической гемограммы, информативные и прогностически значимые показатели клеточной реактивности организма, которые в интегральной форме достоверно отражают функциональное состояние основных органов и систем жизнеобеспечения организма, выраженность системной воспалительной реакции, катаболических процессов и эндотоксемию.

Интегральные показатели клеточной реактивности гомеостаза позволяют прогнозировать развитие системного воспалительного ответа и «нейтрофильного взрыва», исход заболевания при острой коронавирусной инфекции.

Библиографические ссылки

1. Li J, He X, Yuan Y, et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *American journal of infection control*. 2020; S0196-6553(20)30369-30372. Doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.008
2. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection diseases*. 2020;81(2):e16-e25. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
3. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;369:m1328. Doi: 10.1136/bmj.m1328
4. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2020;146(1):110–118. Doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
5. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *Journal of infectious diseases*. 2020;221(11):1762–1769. Doi: 10.1093/infdis/jiaa150
6. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of infectious diseases*. 2020;71(15):762–768. Doi: 10.1093/cid/ciaa248
7. Zhang J, Wang X, Jia X, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clinical microbiology and infection*. 2020;26(6):767–772. Doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012.
8. Fan BE, Chong VC, Chan SS, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American journal of hematology*. 2020;95(6): E131–E134. Doi: 10.1002/ajh.25774.
9. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(5):475–481. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
10. Смолякова РМ, Козырева ЕА, Шпадарук ЕМ. Гематологические интегральные показатели в оценке клеточной реактивности организма при коронавирусной инфекции COVID-19. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2021;1:77–84.

References

1. Li J, He X, Yuan Y, et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *American journal of infection control*. 2020; S0196-6553(20)30369-30372. Doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.008
2. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection diseases*. 2020;81(2):e16-e25. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
3. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;369:m1328. Doi: 10.1136/bmj.m1328
4. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2020;146(1):110–118. Doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
5. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *Journal of infectious diseases*. 2020;221(11):1762–1769. Doi: 10.1093/infdis/jiaa150
6. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of infectious diseases*. 2020;71(15):762–768. Doi: 10.1093/cid/ciaa248
7. Zhang J, Wang X, Jia X, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clinical microbiology and infection*. 2020;26(6):767–772. Doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012.
8. Fan BE, Chong VC, Chan SS, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American journal of hematology*. 2020;95(6): E131–E134. Doi: 10.1002/ajh.25774.
9. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(5):475–481. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
10. Smolyakova RM, Kozyreva EA, Shpadaruk EM. *Gematologicheskie integral'nye pokazateli v otsenke kletochnoi reaktivnosti organizma pri koronavirusnoi infektsii COVID-19* [Hematological intention of cellular reality Read more about COVID-19]. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2021;1:77–84. Russian.