

УДК 616.24-002.17

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.9 EDN: HGTQPR

**ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КРАТКОСРОЧНЫХ ИСХОДОВ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ COVID-19**© Струтынская А.Д.<sup>1</sup>, Карнаушкина М.А.<sup>2</sup>, Тюрин И.Е.<sup>1</sup>, Дворецкий Л.И.<sup>3</sup>, Дядина Ю.А.<sup>4</sup><sup>1</sup>Российская академия непрерывного профессионального образования, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Россия<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Россия<sup>4</sup>Московская городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, терапевтическое отделение, Москва, 117292; ул. Вавилова 61, Россия*Резюме*

**Цель.** Изучить клиническую ценность лабораторно-рентгенологических маркеров для раннего прогнозирования прогрессирующего течения и летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19.

**Методика.** В исследование включено 162 госпитализированных пациента с COVID-19. Прогностическая способность клинико-рентгенологических показателей в отношении прогрессирования заболевания оценивалась по необходимости перевода пациента в ОРИТ или по переводу его на ИВЛ. Статистический анализ проводился методом регрессионного анализа с построением ROC кривой. Различия в выживаемости пациентов оценивали с помощью билогистической регрессии и анализа Каплана-Мейера.

**Результаты.** 124 (76,5%) пациента имело прогрессирующее течение. 86 пациента умерло (53%). По сравнению с пациентами нетяжелым течением при тяжелом и крайне-тяжелом течении COVID-19, уровни нейтрофилов, ЛДГ, СРБ, частота осложнений, прогрессирования, неблагоприятный исход и степень КТ-тяжести были выше, а уровни лимфоцитов, кальция и глюкозы крови ниже ( $p < 0,05$ ). Регрессионный логистический анализ с построением ROC- кривой показал, что модель, объединяющая показатели уровня СРБ, лимфоцитов, кальция и КТ-тяжесть имела площадь под ROC кривой 0,863 (0,823-0,918). Со специфичностью 79,2% и чувствительностью 85,9 % предсказывала прогрессирующее течение. Другая прогностическая модель, объединяющая уровни лимфоцитов, кальция и КТ-тяжести имеющая площадь под ROC кривой 0,832 (0,76 -0,856) со специфичностью 75,6 %, чувствительностью 82,1 % предсказывала летальный исход. Анализ выживаемости показал, что у пациентов старше 65 лет с высоким уровнем ЛДГ, нейтрофилов, КТ-тяжести выше 20 баллов или низкими лимфоцитами вероятность выживания была значимо ниже ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Прогностическая модель, включающая СРБ, ЛДГ, лимфоциты, нейтрофилы, кальций и КТ-тяжесть может стать эффективным предиктором прогрессирующего течения и летального исхода COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, лабораторные маркеры, компьютерная томография, прогноз, летальный исход

**MEANING OF CLINICAL AND RADIOGRAPHIC MARKERS FOR PREDICTING SHORT-TERM OUTCOMES AND PROGRESSION OF COVID-19**Strutynskaya A.D.<sup>1</sup>, Karnauushkina M.A.<sup>2</sup>, Tyurin I.E.<sup>1</sup>, Dvoretzkyi L.I.<sup>3</sup>, Dyadina Yu.A.<sup>4</sup><sup>1</sup>Russian Academy of Continuing Professional Education, 2/1, building 1, Barrikadnaya St., 125993 Moscow, Russia<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Miklukho-Maklaya str, 6. Moscow, Russia<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2 Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia<sup>4</sup>Moscow City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, 61, Vavilova St, 117292, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the clinical value of laboratory and radiographic markers for early prediction of progressive course and death in hospitalized patients with COVID-19.

**Methods.** The study included 162 hospitalized patients with COVID-19. The prognostic ability of the laboratory and radiological predictors of the disease progression was assessed by the need to transfer the patient to the ICU or mechanical ventilation. Statistical analysis included regression analysis with the construction of the ROC curve. Differences in patient survival were assessed using bilogistic regression and Kaplan-Meier analysis.

**Results.** 124 (76.5%) patients had a progressive course of COVID-19. 86 patients died (53%). Compared with mild patients, patients with severe and very severe COVID-19 had higher levels of neutrophils, LDH, CRP, frequency of complications, progression, adverse outcome, and high CT severity score, while lymphocyte, calcium, and blood glucose levels were lower ( $p < 0.05$ ). Regression logistic analysis with the construction of the ROC curve showed that the model that combines the levels of CRP, lymphocytes, calcium and CT severity had the AUC of 0.863 (0.823 - 0.918). With a specificity of 79.2% and a sensitivity of 85.9%, it predicted a progressive course. For another predictive model for the lethal outcome, which used a combination of lymphocyte levels, calcium, and CT severity the AUC was 0.832 (0.767 - 0.856), specificity 75.6% and sensitivity 82.1%. Survival analysis showed that patients over 65 years of age with high LDH, neutrophils, CT severity above 20, or low lymphocytes were significantly less likely to survive ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** A predictive model including CRP, LDH, lymphocytes, neutrophils, calcium, and CT severity can be an effective predictor of the progressive course and death of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, laboratory markers, computed tomography, progressive course, death

### Введение

В декабре 2019 г. ВОЗ и Международный комитет по таксономии вирусов признали вирус SARS-CoV-2 возбудителем новой болезни, которую назвали COVID-19 [8]. На май 2022 г. 524 049 571 человек в мире были инфицированы, а 6 273 518 человека умерли от новой коронавирусной инфекции [10]. По данным опубликованных исследований, пациенты с легкой и умеренной тяжестью COVID-19 имели хороший прогноз течения болезни, в то время как у тяжелых пациентов часто развивались острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), синдром полиорганной недостаточности и острого повреждения почек (ОПП), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), что нередко приводило к летальному исходу [2, 11]. Поэтому раннее выявление прогностических маркеров прогрессирующего течения и неблагоприятного исхода COVID-19, и как следствие раннее начало превентивной противовоспалительной терапии крайне важны особенно у госпитализированных пациентов.

Проведенные исследования показали, что существуют лабораторные биомаркеры, которые позволяют прогнозировать характер течения заболевания и исход COVID-19. Авторы опубликованных работ продемонстрировали, что С-реактивный белок (СРБ) являющийся чувствительным биомаркером воспаления и повреждения тканей, может рассматриваться, как независимый фактор риска прогрессирования COVID-19 [6, 10]. В других исследованиях сообщалось, что уровни нейтрофилов к лимфоцитам также имеют высокую прогностическую точность в отношении риска развития тяжелой формы данного заболевания [9]. Воспалительная реакция при новой коронавирусной инфекции часто приводит к значительному повышению D-димера. Исследования показали, что его уровень может рассматриваться как прогностический маркер тяжести и летального исхода COVID-19 [8]. Инструментальные методы визуализации изменений в легочной ткани при новой коронавирусной инфекции, и прежде всего данные, полученные при проведении КТ ОГК, показали, что утолщение бронхиальной стенки, симптом «бульбозной мостовой», матового стекла и их сочетания ассоциированы с тяжестью течения COVID-19. Что касается распределения поражения, то, двустороннее, превышающее 50% поражение легочной ткани также наблюдалось преимущественно в тяжелых случаях заболевания. [2, 3, 7] Однако современные модели прогнозирования характера течения и ранних исходов COVID-19 не являются однозначными. Поэтому в этом исследовании мы изучили взаимосвязь между соответствующими лабораторными показателями, КТ-маркерами с наличием

прогрессирования и исходами заболевания, стремясь заложить теоретическую основу для раннего выявления и своевременного терапевтического вмешательства у пациентов с высоким риском развития тяжелой и крайне-тяжелой форм COVID-19.

## Методика

В исследование включено 162 пациента с подтвержденным диагнозом COVID-19 [3]. Все они проходили лечение на базе Госпиталя Ветеранов войн №3 г. Москвы с апреля 2020 г. по октябрь 2020 г. В ходе исследования оценивались ранний исход заболевания, его клиническая и КТ-тяжесть, данные клинико-лабораторных методов исследования, полученные при поступлении пациента в стационар. Исследование было одобрено Комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Данные электронных медицинских карт пациентов с COVID-19 были внесены в разработанную таблицу, которая отражала демографические данные (пол и возраст), основные сопутствующие заболевания (гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, хронические респираторные заболевания и хронические заболевания печени), клинические симптомы (лихорадка, кашель, одышка), данные физикального обследования, рентгенологические КТ-паттерны и объем поражения легочной ткани. Также оценивалось наличие в ходе госпитализации клинического ухудшения состояния: перевод на инвазивную и неинвазивную вентиляцию легких, госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОРИТ), развитие осложнений (ОРДС, ОПП, ТЭЛА, ОНМК, присоединение бактериальной инфекции). Стандартное лабораторное обследование включало пульсоксиметрию, развернутый клинический анализ крови, СРБ, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), общий билирубин, альбумин, креатинфосфокиназу, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), глюкозу, креатинин, мочевины, кальций сыворотки крови, D-димер, общий белок и альбумин.

Для оценки КТ-тяжести поражения легких использовали единый стандарт классификации пневмоний по степени тяжести в зависимости от процента поражения паренхимы легких от 0 до 4 [3]. Для оценки распространенности поражения легочной паренхимы была использована полуколичественная шкала оценки тяжести поражения легких «Индекс КТ-тяжести», в которой 19 сегментов обоих легких делятся на 20 отделов, а затем определяется процент поражения каждого из этих отделов, который оценивается в баллах. Максимальный суммарный балл при этом равен 40 [3].

На основании Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 10) тяжелым\крайне-тяжелым признавали течение COVID-19 при наличии одного из следующих критериев: частота дыхания  $\geq 30$ /мин; насыщение кислородом крови  $\leq 93\%$ ; объем КТ поражения легочной ткани  $>50\%$  или прогрессирование поражения при легочной визуализации в течение 24-48 часов; дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких; шок; наличие полиорганной недостаточности, требующей лечения в отделение интенсивной терапии [3]. Первой конечной точкой в исследовании являлось наличие прогрессирующего течения заболевания, второй конечной точкой- выписка из стационара или смерть пациента. Критериями прогрессирующего течения заболевания являлась необходимость лечения пациента в условиях реанимационного отделения. А для пациентов, поступивших сразу в отделение ОРИТ – перевод на инвазивную или неинвазивную вентиляцию легких [3].

Для статистического анализа использовалась программа SPSS V.26.0 (IBM) и Statistica 12 (StatSoft). Проверка на нормальность распределения выполнялась с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Данные были проанализированы тестом Манна-Уитни и описаны с использованием медианного и квартильного интервалов. Для анализа факторов риска развития тяжелой формы COVID-19 выполнялся бинарный регрессионный анализ, наиболее значимыми считались факторы, значение p которых было ниже 0,05. Для оценки прогностической значимости лабораторных и рентгенологических показателей рассчитывалась площадь под ROC-кривой. Для сравнения прогностических маркеров выживаемости пациентов с COVID-19 использована кривая Каплана-Мейера. Статистически значимым являлось значение  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Из 162 пациентов с подтвержденным COVID-19, 85(52,5%) мужчин и 77(47,5%) женщин. Средний возраст участников исследования составил  $63,52 \pm 15,33$  года. Среднее время госпитализации - 16 (9–25) дней. Более половины пациентов имели сопутствующие заболевания. Гипертоническая болезнь была выявлена у 32,4%, сахарный диабет – у 14,0%, сердечно-сосудистые заболевания - у 11,0% и хроническая бронхо-легочная патология – у 5,4%.

В группу пациентов со средне-тяжелым течением COVID вошло 74 человека, в группу с тяжелым и крайне-тяжелым течением 88. По сравнению с группой с клиническим течением заболевания средней степени тяжести, пациенты с тяжелым и крайне-тяжелым течением были старше (69 и 54 года соответственно,  $p < 0,001$ ) и чаще имели коморбидные заболевания, которые включали гипертонию (42,6% и 24,5% соответственно), сахарный диабет (9,5% и 18% соответственно), сердечно-сосудистые заболевания (16,2% и 9,3% соответственно) и хронические респираторные заболевания (11,3% и 3,6% соответственно). Наиболее часто встречающимися жалобами у пациентов со средне-тяжелым течением являлись: лихорадка (86,5%), кашель (45,9%) одышка (25,6%), при тяжелом и крайне-тяжелом течении: лихорадка (94,3%) и одышка (61,4%). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, у большинства пациентов с COVID-19 выявлялись двухсторонние инфильтративные изменения в легочной ткани (95%), при этом у 5% пациентов со средне-тяжелым течением заболевания при поступлении в стационар изменения в легочной ткани носили односторонний характер (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристики в зависимости от клинической тяжести течения COVID 19

Показатель	Средне-тяжелое течение (n=74)	Тяжелое и крайне-тяжелое течение (n=88)	p-value
Лихорадка (n)	64	83	<0,01
Кашель (n)	34	11	<0,01
Одышка (n)	19	54	<0,01
SatO2 (%)	$96 \pm 3,5$	$92 \pm 4,8$	<0,001
Коморбидное заболевание (n)	23	72	<0,001
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$7,22 \pm 4,61$	$5,89 \pm 3,02$	<0,001
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	$6,15 \pm 4,98$	$3,05 \pm 1,94$	<0,001
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,87 \pm 0,85$	$1,06 \pm 0,71$	<0,001
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$469,38 \pm 77,71$	$347,32 \pm 97,34$	<0,01
Общий билирубин, г/л	$33,67 \pm 9,16$	$54,74 \pm 7,83$	<0,001
Альбумин, г/л	$42,41 \pm 4,21$	$31,28 \pm 3,39$	<0,01
Креатинин, мкмоль/л	$76,32 \pm 21,76$	$294,52 \pm 111,54$	<0,001
Мочевина, ммоль/л	$4,07 \pm 2,16$	$8,22 \pm 3,28$	<0,01
АСТ, МЕ/л	$46,42 \pm 29,15$	$61,12 \pm 31,31$	<0,001
АЛТ, МЕ/л	$60,00 \pm 28,98$	$94,64 \pm 49,47$	<0,001
ЛДГ, МЕ/л	$318 \pm 98,6$	$419 \pm 198$	<0,001
Д-димер, нг/мл	$254 \pm 129$	$438 \pm 287$	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	$6,15 \pm 2,84$	$9,45 \pm 3,05$	<0,01
С-реактивный белок, мг/л	$32,37 \pm 10,71$	$92,37 \pm 43,30$	<0,001

Примечание: данные представлены как медиана или среднее арифметическое значение и стандартное отклонение среднего

При поступлении в стационар пациенты с COVID-19, как правило, имели лимфопению, снижение уровня альбумина, повышенные уровни СРБ и D-димера. По сравнению с пациентами с нетяжелым течением COVID-19, тяжелые пациенты имели значимо более высокие уровни СРБ, D-димера, лейкоцитов, нейтрофилов, АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинина, мочевины, фибриногена, глюкозы, и более низкие уровни SatO2, альбумина, лимфоцитов и тромбоцитов.

Среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 у 105 (64,8%) при поступлении в стационар была выявлена дыхательная недостаточность. Из них 23 человека (14%) нуждались в неинвазивной вентиляции легких, однако, в связи с ухудшением состояния на ИВЛ впоследствии был переведен 51 человек. 86 пациентов умерло (53%), у 57 (35%) развились различные осложнения. Всего ухудшение состояния было отмечено у 124 (76,5%) пациентов. При

проведении сравнительного анализа между группами пациентов с нетяжелым течением заболевания и тяжелым\крайне-тяжелым течением выявлены достоверные различия по следующим характеристикам, отражающим прогрессирующее течение заболевания: степень дыхательной недостаточности, необходимость в проведении инвазивно\неинвазивной вентиляции легких, необходимость лечения в условиях реанимационного отделения, развитие осложнений и неблагоприятный исход заболевания. Данные показатели были достоверно выше у пациентов второй группы ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика клинической тяжести пациентов с COVID 19 при поступлении в стационар

Показатель	Средне-тяжелое течение (n=74)	Тяжелое и крайне-тяжелое течение (n=88)	p-value
Ухудшение состояния, n (%)	42 (58%)	82 (93%)	<0,05
Дыхательная недостаточность, n (%)	57(77)	88(100)	<0,01
ИВЛ, n (%)	0(0)	23(26)	<0,05
Лечение в ОРИТ, n (%)	17(23)	88(100)	<0,05
Развитие осложнений, n (%)	18(24)	39(44)	<0,05
Летальный исход, n (%)	14(19)	72(82)	<0,01

Прогностическая эффективность лабораторных и КТ-маркеров выявлялась при проведении бинарного регрессионного анализа с построением ROC кривой. Было продемонстрировано, что прогрессирование заболевания у пациентов с COVID-19 ассоциировано с отдельными независимыми предикторами наступления данного события, приведенными в табл. 3.

Таблица 3. Прогностическая ценность лабораторно-рентгенологических показателей для оценки динамики тяжести течения COVID-19

Параметр	Площадь под ROC кривой (ДИ 95%)	P value	Оптимальное пороговое значение	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Индекс Youden
Возраст, лет	0,733 (0,650-0,816)	<0,001	>59	68,9	69,8	0,387
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,666 (0,574-0,757)	<0,001	≤1,21	65,55	65,12	0,307
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,743 (0,661-0,824)	<0,001	>6,9	54,62	83,72	0,383
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,776 (0,699-0,852)	<0,001	>4,67	61,34	81,40	0,457
Альбумин сыворотки крови, г/л	0,747 (0,667-0,828)	<0,001	<36	73,11	67,44	0,406
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л	0,697(0,597-0,797)	<0,001	>5,7	84,03	51,16	0,352
ЛДГ, МЕ/л	0,751 (0,664-0,838)	<0,001	> 815	53,39	92,31	0,457
Мочевина, ммоль/л	0,736 (0,654-0,818)	<0,001	>5,4	70,59	69,77	0,404
Кальций сыворотки крови, ммоль/л	0,805 (0,724-0,885)	<0,001	<0,98	86,21	61,90	0,481
С-реактивный белок, мг/л	0,756 (0,671-0,840)	<0,001	>85	66,39	74,42	0,408
КТ-степень тяжести (0-4 степень), баллы	0,732 (0,652-0,813)	<0,001	>2	47,06	88,37	0,354
КТ-степень тяжести (0-40 баллов), баллы	0,764 (0,686-0,842)	<0,001	>19	59,66	83,72	0,454
СРБ + лимфоциты + уровень кальция крови + рентгенологическая КТ-тяжесть заболевания, оцененная с использованием 40-бальной шкалы.	0,863 (0,823-0,918)	<0,001	-	85,9	79,2	0,491

Примечание: Для оценки значения лабораторных и рентгенологических показателей, прогнозирующих тяжесть течения и краткосрочный прогноз заболевания  $p < 0,001$  считалось статистически значимым. ДИ- доверительный интервал

В ходе проведения данного статистического анализа данных с использованием данного метода также для каждого определялось оптимальное пороговое значение (точка отсечения), при котором математической моделью демонстрировалась максимальная предсказательная точность. При проведении регрессионного анализа также отмечалось оптимальное пороговое значение каждого показателя (точка отсечения), которое демонстрировало максимальную предсказательную точность данной модели. Это позволило выделить четыре наиболее достоверных прогностических маркера риска прогрессирования заболевания и определить для каждого из них эффективные значения. У данных маркеров площадь под ROC кривой достоверно ( $p < 0,001$ ) превышала 75%, они имели высокую специфичность и чувствительность, индекс Youden превышал 0,45. Такими маркерами явились: уровень нейтрофилов (выше  $4,7 \times 10^9/\text{л}$ ), кальция крови (ниже 0,98 ммоль/л), ЛДГ (выше 815 МЕ/л), СРБ (выше 85 мг/л) и рентгенологическая КТ-тяжесть заболевания, оцененная с использованием 40-бальной шкалы (выше 19 баллов).

Аналогичный бинарный регрессионный анализ с построением ROC кривой был проведен с целью выявления независимых предикторов наступления раннего неблагоприятного исхода заболевания. Полученные данные продемонстрировали, что краткосрочный неблагоприятный прогноз заболевания у пациентов, госпитализированных с COVID-19 связан с возрастом, уровнем лимфоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, белка, альбумина крови, креатинина, мочевины, Д-димера, глюкоза крови, ЛДГ, кальция, СРБ, КТ-степень тяжести (табл. 4). При этом предикторами у которых площадь под кривой превышала 75% явились только возраст с оптимальным пороговым значением старше 65 лет и уровень мочевины с оптимальным пороговым значением выше 5,4 ммоль/л. Они также имели высокую чувствительность и специфичность, индекс Youden у данных показателей был выше 0,45.

Таблица 4. Прогностическая ценность лабораторно-рентгенологических показателей для оценки вероятности летального исхода COVID-19

Параметр	Площадь под ROC кривой (ДИ 95%)	P value	Оптимальное пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Индекс Youden
Возраст	0,774 (0,703-0,845)	<0,001	>65	65,88	77,92	0,458
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,714 (0,634-0,794)	<0,001	≤0,9	54,12	84,42	0,385
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,684 (0,602-0,766)	<0,001	>6,9	58,82	71,43	0,303
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,720 (0,641-0,800)	<0,001	>3,8	76,47	61,04	0,375
Общий белок, г/л	0,672 (0,590-0,754)	<0,001	≤61	45,88	84,42	0,303
Альбумин сыворотки крови, г/л	0,742 (0,666-0,818)	<0,001	<34	69,41	72,73	0,421
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	0,628 (0,542-0,714)	<0,001	>103	52,94	71,43	0,244
Д-димер, нг/мл	0,613 (0,505-0,721)	<0,001	>390	89,29	41,18	0,305
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л	0,737 (0,660-0,814)	<0,001	>6,2	80,00	58,44	0,384
ЛДГ, МЕ/л	0,681 (0,594-0,768)	<0,001	> 815	58,82	74,58	0,334
Мочевина, ммоль/л	0,786 (0,717-0,856)	<0,001	>5,4	81,18	81,18	0,468
Кальций сыворотки крови, ммоль/л	0,724 (0,645-0,803)	<0,001	≤0,9	80,72	53,33	0,341
С-реактивный белок, мг/л	0,663 (0,578-0,748)	<0,001	>122	51,76	76,62	0,284
КТ-степень тяжести (0-4 степень), баллы	0,691 (0,614-0,768)	<0,001	>2	52,94	79,22	0,322
КТ-степень тяжести (0-40 баллов), баллы	0,736 (0,658-0,813)	<0,001	>22	57,65	84,42	0,421
Лимфоциты + уровень кальция крови + рентгенологическая КТ-тяжесть заболевания, оцененная с использованием 40-бальной шкалы.	0,832 (0,767-0,856)	<0,001	-	82,1	75,6	0,485

Примечание: Для оценки значения лабораторных и рентгенологических показателей, прогнозирующих тяжесть течения и краткосрочный прогноз заболевания  $p < 0,001$  считалось статистически значимым



Наиболее высокую диагностическую ценность прогнозирования прогрессирующего течения заболевания имела модель, которая объединила следующие показатели: СРБ, лимфоциты, уровень кальция крови и рентгенологическая КТ-тяжесть заболевания, оцененная с использованием 40-бальной шкалы. Она показала наибольшую площадь под ROC кривой, составившую для прогноза отрицательной динамики течения заболевания 86% (95% ДИ от 0,823 до 0,918,  $p < 0,001$ ), с диагностической чувствительностью и специфичностью 87,4% и 79,5% соответственно, и индексом Youden 0,491. Для прогноза вероятности летального исхода заболевания во время госпитализации явилась модель, объединившая лимфоциты, уровень кальция крови и рентгенологическую КТ-тяжесть заболевания, оцененную с использованием 40-бальной шкалы. Площадь под ROC кривой для этой модели составила 83% (95% ДИ от 0,767 до 0,856,  $p < 0,001$ ), диагностическая чувствительность и специфичность – 82,1 % и 75,6% соответственно, индекс Youden 0,485 (табл. 3 и 4). Полученные результаты продемонстрировали, что уровни СРБ, лимфоцитов, кальция крови и рентгенологическая КТ-тяжесть, оцененная по 40-бальной шкале имеют наиболее высокую диагностическую ценность для прогнозирования характера течения заболевания и смерти у пациентов с COVID-19, когда эти показатели объединены в единую прогностическую модель.

Многофакторный регрессионный анализ, проводившийся с построением кривой Каплана-Мейера показал, что выживаемость пациентов старше 65 лет с COVID-19 с уровнем ЛДГ  $> 185$  МЕ/л (23,1% ) была значимо ниже, чем у пациентов с более низким уровнем ЛДГ (63,9%) ( $p < 0,001$ ). Выживаемость пациентов с COVID-19 с уровнем нейтрофилов  $> 3,8 \times 10^9$  (31,6%) также была ниже, чем у пациентов с COVID-19 с более низким уровнем нейтрофилов (70,1%) ( $p < 0,001$ ). Аналогичная закономерность выявлена для СРБ  $> 122$  (выживаемость 34,7% и 54,8% соответственно); лимфоцитов  $\leq 0,9 \times 10^9$ /л (19,2% и 60,9% соответственно); для Д-димера  $> 390$  нг/мл (30,1% и 72,4% соответственно) и для КТ тяжести объема поражения легочной ткани  $> 20$  баллов, оцененной по 40-бальной шкале (выживаемость 28,8% и 70% соответственно ( $p < 0,001$ ). Данный метод регрессионного анализа показал, что пациенты с высоким уровнем СРБ, нейтрофилов, КТ-тяжести и низким уровнем лимфоцитов имели наиболее низкую кумулятивную выживаемость (рис.).

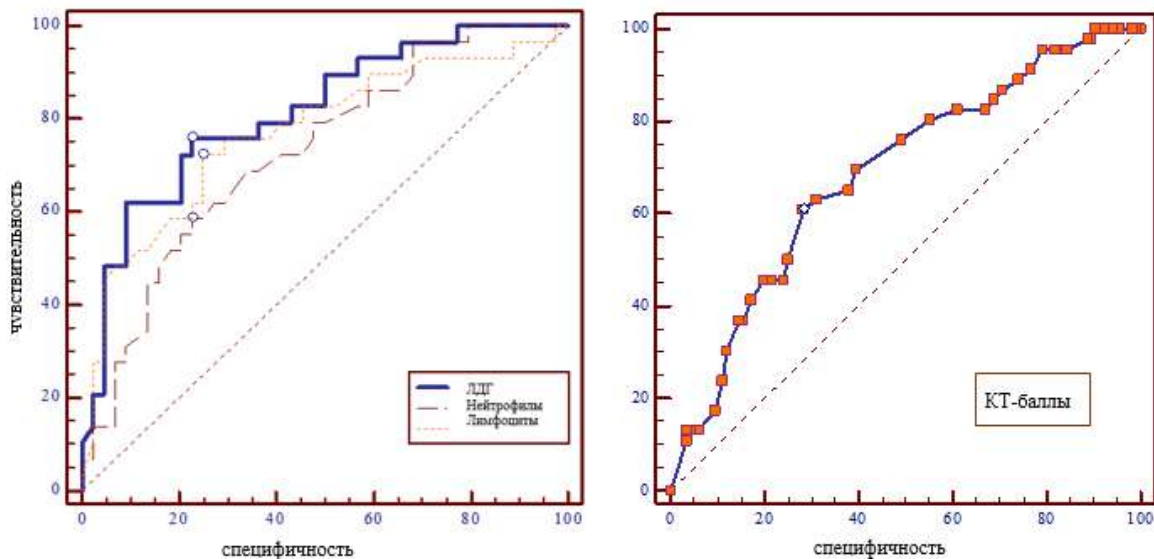


Рис. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания в зависимости от значений ЛДГ, уровней нейтрофилов и лимфоцитов и КТ баллов тяжести поражения легочной ткани при COVID-19, оцененную с использованием 40-бальной шкалы

По данным литературы чаще всего пациенты с новой коронавирусной инфекцией переносят заболевание в бессимптомной, легкой или средне-тяжелой формах. Однако, у части из них (от 5 до 32%) течение заболевания осложняется развитием ОРДС, ТЭЛА, ДВС, полиорганной

недостаточности, которые нередко приводят к летальному исходу [2, 8, 11]. Раннее выявление таких пациентов поможет своевременно начинать лечебные мероприятия, что позволит увеличить шанс этой группы больных на выживание. Маркерами такого прогноза являются лабораторные и рентгенологические показатели, позволяющие эффективно прогнозировать прогрессирование заболевания и неблагоприятный исход [1, 3, 9-11].

Результаты представленного исследования показали, что в тяжелых и крайне-тяжелых случаях заболевания было значимо больше пожилых пациентов с коморбидными заболеваниями. Эти данные коррелируются с данными опубликованных исследований. Так, исследование, проведенное в США продемонстрировало, что пациенты, которые нуждались в лечении в условиях ОРИТ, были старше и имели коморбидные заболевания, среди которых чаще встречалась патология сердечно-сосудистой системы [6].

Выраженное повышение маркеров воспаления также ассоциировано с быстрым прогрессированием и неблагоприятным исходом COVID-19 [1, 5]. Обычно воспалительные и противовоспалительные механизмы направлены на защиту организма от внешних воздействий и находятся в состоянии баланса. При тяжелом течении новой коронавирусной инфекции воспалительная реакция носит гиперергический характер, что приводит к массивному повреждению клеток и тканей. СРБ является основным и определяемым в стационарах при рутинном исследовании острофазовым белком, который быстро увеличивается в таких ситуациях. Считается, что его нарастание чаще всего происходит при присоединении бактериальной инфекции, в то время при вирусной – СРБ обычно не увеличивается или увеличивается незначительно. Однако, Xu Z. и соавторы [9] проанализировав 187 клинический случай COVID-19 выявили, что СРБ у тяжелых пациентов с коронавирусной инфекцией был примерно в 10 раз выше, чем у нетяжелых пациентов. Chen G. и соавторы [5] сообщили, что у обследованных ими пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью определялся более высокий уровень СРБ, чем у пациентов без дыхательной недостаточности. Наше исследование также подтверждает, что уровень СРБ в группе пациентов с тяжелой формой заболевания был значительно выше, чем в группе с нетяжелым течением. Причинами выраженного повышения СРБ у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в этом случае могло стать как массивное вирусное повреждение тканей и клеток, так и присоединение бактериальной инфекции.

Важным маркером наличия бактериальной инфекции являются нейтрофилы. Xu Z. и соавторы [9] показали, что по сравнению с пациентами с нетяжелым течением COVID-19, нейтрофилы у пациентов с тяжелой формой заболевания были выше, но при этом их уровень сохранялся в пределах нормы. Наше исследование продемонстрировало, что количество нейтрофилов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 не только не было повышено, но этот показатель был достоверно ниже при тяжелом течении заболевания. Причины снижения нейтрофилов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией без присоединения бактериальной патогенной флоры могут быть следующими: во-первых, данный вирус подавляет кроветворную функцию костного мозга. Во-вторых, при заболевании происходит массивное повреждение и разрушение нейтрофилов [6, 9]. Лимфоциты являются главными клетками противовирусной защиты организма. Проведенные исследования показали, что уровень лимфоцитов является достоверным предиктором прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза COVID-19. Их количество значительно снижается у пациентов с тяжелой формой заболевания [1, 10, 11]. Полученные нами данные коррелируются с результатами этих исследований.

Системная воспалительная реакция, развивающаяся при COVID-19, может приводить к значительному повышению уровня D-димера. Это связано с тем, что при системном воспалении активируется свертывающая система крови, развивается системный микроваскулит и образуются тромбы. В опубликованном исследовании Wu C. и соавторы сообщили, что повышенный уровень D-димера является предиктором тяжелого заболевания и смерти у пациентов с COVID-19. Эти данные подтверждает и исследование, проведенное Tang N., который с коллегами проанализировал 183 пациента с COVID-19 и обнаружил достоверное повышение D-димера у пациентов, умерших от COVID-19. В работе Chen G. также было показано, что пациенты с тяжелой формой COVID-19 имеют более высокий уровень D-димера. Наше исследование также выявило значительное повышение D-димера у пациентов с тяжелой и крайне-тяжелой формами COVID-19 [8].

Для дальнейшего выяснения факторов, приводящих к прогрессирующему течению COVID-19, нами был проведен бинарный регрессионный анализ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с тяжелой и крайне-тяжелой формами COVID-19 неблагоприятными



прогностическими маркерами явились уровни нейтрофилов, кальция крови, ЛДГ, СРБ и рентгенологическая КТ-тяжесть заболевания, оцененная с использованием 40-бальной шкалы (выше 19 баллов). Они имели более высокую точность, чувствительность и специфичность чем другие клинико-лабораторные показатели. Однако, при проведении аналогичного анализа для выявления наиболее вероятных маркеров неблагоприятного исхода заболевания, площадь под ROC-кривой выше 75% была выявлена только для двух показателей: возраст пациента старше 65 лет и уровень мочевины выше 5,4 ммоль/л. После выполнения бинарного регрессионного анализа с построением ROC кривой с использованием 5 моделей для каждой конечной точки мы получили следующие данные. Значимую ассоциацию с прогрессирующим течением заболевания продемонстрировала модель объединяющая 4 лабораторно-рентгенологических показателя: СРБ, лимфоциты, уровень кальция крови и рентгенологическая КТ-тяжесть заболевания, оцененная с использованием 40-бальной шкалы. Тогда как для прогнозирования краткосрочного исхода наиболее значимой явилась ассоциация только трех показателей: уровни лимфоцитов и кальция крови и рентгенологическая КТ-тяжесть заболевания, оцененная с использованием 40-бальной шкалы. Отсутствие во второй модели СРБ вероятно можно объяснить тем, что по данным исследований, опубликованных другими авторами, уровень кальция и лимфоцитов в крови в большей степени, чем СРБ, ассоциируется с объемом поражения легочной ткани, приводящей к развитию дыхательной недостаточности – основной причины смерти пациентов [4, 5, 7].

## Заключение

Полученные нами данные доказали, что наиболее низкая кумулятивная выживаемость пациентов старше 65 лет с COVID-19 ассоциирована не просто с высоким уровнем СРБ, нейтрофилов, КТ-тяжести и низким уровнем лимфоцитов, а с их определенными пороговыми значениями. Следовательно, нужно уделять больше внимания пациентам с COVID-19 с изменением данных показателей не просто по отношению к референсным значениям, а именно по отношению к данным уровням этих показателей. Динамический контроль данных биомаркеров позволит предотвратить развитие цитокинового шторма и полиорганной недостаточности и может быть эффективным в снижении смертности тяжелых пациентов.

## Литература (references)

1. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр “анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование sars-cov-2” (актив sars-cov-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26., № 4. – С. 116-131. [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. i dr. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2020. – V.26, N4. – P. 116-131. (in Russian)]
2. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой sars-cov-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29., № 2. – С. 21-29. [Gly`bochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N. i dr. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. Clinical pharmacology and therapy. – 2020. – V29, N2. – P. 21-29. (in Russian)]
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Интернет]. Версия 10 (08.02.2021)
4. Alemzadeh E., Alemzadeh E., Ziaee M. et al. The effect of low serum calcium level on the severity and mortality of Covid patients: A systematic review and meta-analysis // Immunity, Inflammation and Disease. – 2021. – V.9, N4. – P. 1219-1228.
5. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // Journal of Clinical Investigation. – 2020. – N130. – P. 2620-2629.
6. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses // Nature Reviews Microbiology. – 2019. – N17. – P. 181-92.

7. Hashemi-Madani N., Emami Z., Janani L., Khamseh M.E. Typical chest CT features can determine the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of the observational studies // *Clinical Imaging*. – 2021. – N74. – P. 67-75.
8. Paliogiannis P., Mangoni A., Dettori P. et al. D-Dimer concentrations and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Public Health*. – 2020. – N8. – P. 432.
9. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – N8. – P. 420-422.
10. Yang A.P., Liu J.P., Tao W.Q. et al. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients // *International Immunopharmacology*. – 2020. – N84. – P. 106504.
11. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. – 2020. – N395. – P. 1054-1062.

### **Информация об авторах**

*Струтынская Анастасия Дмитриевна* – аспирант кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ВО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: strutynskaya@yandex.ru

*Карнаушкина Мария Александровна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов». E-mail: kar3745@yandex.ru

*Тюрин Игорь Евгеньевич* – доктор медицинских наук, главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ ВО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: igortyurin@gmail.com

*Дворецкий Леонид Иванович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова». E-mail: dvoretzki@mail.ru

*Дядина Юлия Андреевна* – заведующая терапевтическим отделением Московской городской клинической больницы имени В. В. Виноградова. E-mail: roxy1976@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.