© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101

СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Н.С. Губенко, А.А. Будко, А.Г Плисюк, Я.А. Орлова

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Москва, Россия

Цель: изучить связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов. **Материалы и методы:** в исследование включены 165 пациентов (92 мужчины — 55,8%, и 73 женщины — 44,2%, средний возраст — 59,9 лет), проходивших лечение на базе МНОЦ МГУ в период с апреля по июнь 2020 г. с диагнозом COVID-19. Всем пациентам выполнены общий анализ крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ), компьютерная томография (КТ) легких. Тяжесть клинического состояния оценивалась по шкалам ШОКС-КОВИД и NEWS-2. **Результаты:** более тяжёлое клиническое состояние пациентов и большая выраженность поражения легких при поступлении были статистически значимо ассоциированы со снижением количества эритроцитов и гемоглобина, а также с большей шириной распределения эритроцитов (RDW-SD). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) была статистически значимо связана с клиническим состоянием пациентов, оценённым по ШОКС-КОВИД (r=0,61, p<0,001) и маркером воспаления СРБ (r=0,55, p<0,001). Повышение абсолютного числа нейтрофилов (N), снижение абсолютного числа лимфоцитов (L) и, как следствие, увеличение индекса соотношения N/L были маркерами более тяжёлого течения заболевания. Именно индекс N/L имел максимальный коэффициент корреляции с наиболее часто используемым маркером системного воспаления СРБ (r=0,50, p<0,001). Снижение уровня СРБ к выписке было связано со статистически значимым снижением СОЭ (r=0,36, p<0,001), индекса соотношения уровней нейтрофилов и лимфоцитов (N/L) (r=0,39, p<0,001), увеличением ширины распределения эритроцитов (RDW-SD r=0,25, p<0,01; RDW-CV r=0,57, p<0,001). **Выводы:** наиболее информативными показателями общего анализа крови при поступлении в стационар, позволяющими оценить тяжесть течения заболевания, являются ширина распределения эритроцитов, индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и СОЭ.

Ключевые слова: COVID-19, общий анализ крови, RDW, СОЭ.

Получено: 19.01.2021. ***Принято к печати:*** 03.03.2021.

Для цитирования: Н.С. Губенко, А.А. Будко, А.Г Плисюк, Я.А. Орлова Связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(1):90-101. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101.

Контактное лицо: Губенко Никита Сергеевич, gubenkons@icloud.com.

ASSOCIATION OF GENERAL BLOOD COUNT INDICATORS WITH THE SEVERITY OF COVID-19 IN HOSPITALIZED PATIENTS

N.S. Gubenko, A.A. Budko, A.G. Plisyuk, I.A. Orlova

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Purpose: to study the relationship of the indicators of the general blood test with the severity of the course of COVID-19 in hospitalized patients. **Materials and methods:** the study included 165 patients (92 men — 55.8%, and 73 women — 44.2%, the average age — 59.9 years) who were treated at the Moscow State University Medical Center in the period from April to June 2020 with a diagnosis of COVID-19. All patients underwent: general blood test, CRP, CT of the lungs. The severity of the clinical condition was assessed using the SHOCK-COVID and NEWS-2 scales. **Results:** a more severe clinical condition of patients and a greater severity of lung damage on admission were statistically significantly associated with a decrease in the number of red blood cells and hemoglobin, as well as with a greater width of the distribution of red blood cells (RDW-SD). The rate of erythrocyte sedimentation (ESR) was significantly associated with the clinical condition of patients evaluated by SHOCK-COVID (r=0.61, p<0.001) and the marker of CRP inflammation (r=0.55, p<0.001). An increase in the absolute number of neutrophils (N), a decrease in the absolute number of lymphocytes (L), and, as a result, an increase in the N/L ratio index was a marker of a more severe course of the disease. It was the N/L index that had the maximum correlation coefficient with the most commonly used marker of systemic inflammation - CRP (r=0.50, p<0.001). The decrease in the level of CRP by discharge was associated with a significant decrease in ESR (r=0.36, p<0.001), the index of the ratio of neutrophil and lymphocyte levels (N/L) (r=0.39, p<0.001), and an increase in the width of the distribution of red blood cells

(RDW-SD r=0.25, p<0.01; RDW-CV r=0.57, p<0.001). **Conclusions:** the most informative indicators of the general blood test at admission to the hospital, allowing to assess the severity of the disease — the width of the distribution of red blood cells, the index of the ratio of neutrophils to lymphocytes and ESR.

Key words: COVID-19, general blood test, RDW, ESR.

Received: 19.01.2021. ***Accepted:*** 03.03.2021.

For citation: Gubenko N.S., Budko A.A., Plisyuk A.G., Orlova I.A. Association of general blood count indicators with the severity of COVID-19 in hospitalized patients. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2021;2(1):90-101. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101.

Corresponding author: Nikita S. Gubenko, gubenkons@icloud.com.

Введение

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции врачи нуждаются в инструментах, способных с высокой точностью оценивать тяжесть заболевания, прогноз, эффективность проводимой терапии. Эти инструменты должны не только обладать высокой чувствительностью и специфичностью, но и быть доступными, экономичными и удобными в применении.

Цель исследования — изучить связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены 165 пациентов (92 мужчины — 55,8%, и 73 женщины — 44,2%), проходивших лечение на базе МНОЦ МГУ в период с апреля по июнь 2020 г. с диагнозом COVID-19. Диагноз COVID-19 подтверждали путем забора мазка из ротоглотки с последующим ПЦР-анализом на SARS-CoV-2. Возраст пациентов — от 24 до 96 лет, в среднем составил 59,9 лет (ИР = 46,9 – 66,9 лет).

Исследование уровня биохимических показателей крови выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 Beckman Coulter, Германия. Общий анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе XN 2000 Sysmex Corporation, Япония. Исследование показателей гемостаза проводили на автоматическом анализаторе гемостаза STA-Compact Diagnostica Stago SAS, Франция.

КТ легких и органов грудной клетки выполнялась на 32-рядном компьютерном томографе Somatom Scope производства компании Siemens (ФРГ). Исследования проводились с толщиной среза 1 мм.

При первом исследовании использовался стандартный протокол КТ с напряжением тока на трубке 120 кВ и автоматическим модулированием силы тока на трубке в диапазоне 200–400 мА, при повторных КТ применяли протокол низкодозной КТ с уменьшенными параметрами напряжения тока на трубке (100 или 110 кВ) и автоматической модуляцией тока на трубке в диапазоне 40–120 мА. При стандартном протоколе средняя лучевая нагрузка составляла 3,9±0,4 мЗв, при низкодозном — 0,9±0,2 мЗв. Исследования КТ выполнялись при поступлении и выписке пациента, в период госпитализации их повторяли по мере клинической необходимости, но не реже, чем один раз в 5 дней.

Все полученные изображения в формате DICOM хранились в радиологической информационной сети (PACS/RIS) МНОЦ МГУ. Для обработки и анализа КТ использовались рабочие станции Syngo.via (Siemens). При обработке и описании данных КТ использовалась полуколичественная шкала оценки объёма зон инфильтрации и консолидации лёгких, рекомендованная Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 МЗ РФ 6–9-й версий (КТ1–КТ4), а также программы количественного анализа инфильтративных изменений лёгких при КОВИ-пневмониях «Мультивокс» (разработчик — компания «Гаммамед», Москва) и «Botkin.AI (разработчик – компания «Интелоджик», Москва).

Для объективизации тяжести клинического состояния и адекватной оценки эффектов проводимой терапии мы использовали две шкалы. Во-первых, оригинальную шкалу оценки клинического состояния больных с коронавирусной инфекцией (ШОКС-КОВИД), опубликованную ранее [1]. Эта шкала включает клиническую оценку тяжести заболевания, степень воспаления, риск тромбозов (D-димер) и тяжесть поражения лёгких, по данным КТ (табл. 1).

Во-вторых, шкалу тяжести дистресс-синдрома NEWS-2 (Reproduced from: Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardizing the assessment of cute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017), модернизированную для пациентов с COVID-19 (рис. 1) [2].

В качестве дополнительной меры оценки тяжести течения заболевания также определяли срок госпитализации.

Статистический анализ проведен с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism (GraphPad Software, США). Для определения нормальности распределения использовали обобщённый тест Д'Агостино-

Таблица 1

Шкала Оценки Клинического Состояния больных с КОВИД-19 (ШОКС-КОВИД) (модификация Мареева В.Ю., 2020)

Параметр	Величина	Баллы
ЧДД в покое	<18	0
	18-22	1
	23-26	2
	>26 (или ИВЛ)	3
Температура тела, °С	35,5-37	0
	37,1-38,5	1
	>38,5	2
SaO_2, %	>93	0
	90-92,9	1
	<90	2
Вентиляция	Не требуется	0
	Низко поточная вентиляция в палате	1
	Неинвазивная ИВЛ в ОРИТ	2
	Инвазивная ИВЛ в ОРИТ	3
СРБ, мг/дл	<10	0
	10-60	1
	60-120	2
	>120	3
Д-димер, мкг/мл	<0,5	0
	0,51-2,00	1
	2,01-5,00	2
	>5,00	3
МСКТ поражение легких, %	Нет пневмонии	0
	0-24	1
	25-49	2
	50-74	3
	75-100	4
ВСЕГО	МАКСИМУМ	20

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений; SaO_2 — сатурация кислорода; СРБ — С-реактивный белок; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

Пирсона. Поскольку распределение изучаемых показателей было признанным отличным от нормального, данные представляли как медиану (50%) и интерквартильный размах (25%; 75%). Для сравнения двух несвязанных совокупностей применяли тест Манна-Уитни, а для сравнения данных в двух связанных совокупностях — тест Вилкоксона. При проведении корреляционного анализа использовали тест Спирмана. Различия считали статистически значимыми при значении p менее 0,05.

Результаты

На первом этапе работы мы провели сравнительный анализ изменений показателей общего анализа крови на момент поступления пациента в стационар и на момент выписки из стационара. Данные представлены в табл. 2. Был выявлен ряд изменений, характерных для течения заболевания от момента госпитализации до выписки.

Выявленные изменения, с одной стороны, характеризуют процессы, происходящие в организме пациента под действием SARS-CoV-2, с другой стороны, они могут отражать динамику течения заболевания. Вероятно, оценка данных показателей в качестве мониторинга тяжести заболевания и эффективности лечения может быть целесообразна.

На следующем этапе работы были проанализированы клинико-лабораторные показатели,

Early warning score for 2019-nCoV Infected Patients

PARAMETERS	3	2	1	0	1	2	3
Age				<65			≥65
Respiration Rate	≤8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥25
Oxygen Saturations	≤91	92 - 93	94 - 95	≥96			
Any Supplemental Oxygen		Yes		No			
Systolic BP	≤90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥220
Heart Rate	≤40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥131
Consciousness				Alert			Drowsiness Letargy Coma Confusion
Temperature	≤35.0		35.1 - 36.0	36.1 - 38.0	38.1 - 39.0	≥39.1	

Early warning rules for 2019-nCoV Infected Patients

Score	Risk Grading	Warning Level	Monitoring Frequency	Clinical Response	Solution
0	/		Q12h	Routine Monitoring	/
1 - 4	Low	Yellow	Q6h	Bedside evaluation by nurse	Maintain existing monitoring/ Increase monitoring frequency/ Inform doctor
5 - 6 or 3 in one parameter	Medium	Orange	Q1-2h	Bedside nurse notifies doctor for evaluation	Maintain existing treatment/ Adjust treatment plan/ CCRRT* remote consultation
≥7	High	Red	Continuous	Bedside nurse notifies doctor for emergency bedside evaluation/ CCRRT remote consultation	CCRRT on-site consultation
≥7	High	Black	Continuous	✓ Patients are extremely severe with irreversible end-stage diseases facing death, such as serious irreversible brain injury, irreversible multiple organ failure, end-stage chronic liver or lung disease, metastatic tumors, etc. ✓ Should be discussed urgently by the expert group about the admission decision.	

Рисунок 1. Шкала тяжести дистресс синдрома NEWS-2 (Reproduced from: Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardizing the assessment of cute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017), модернизированная для пациентов с COVID-19.

связанные с тяжестью состояния пациентов при поступлении в стационар. Данные представлены в табл. 3. Проведённый анализ позволил выделить параметры, которые на момент госпитализации были связаны со всеми критериями оценки степени тяжести заболевания, перечисленными выше (число эритроцитов, ширина распределения эритроцитов, число лимфоцитов и соотношение уровней нейтрофилов и лимфоцитов). Выявленные факторы обладают большим значением в оценке статуса пациента при поступлении в стационар.

Нам также было важно оценить связь показателей общего анализа крови с уровнем С-реактивного белка (СРБ), выбранного в качестве маркера воспаления. СРБ положительно коррелировал с числом лейкоцитов, уровнем гемоглобина, шириной распределения эритроцитов, числом нейтрофилов, соотношением нейтрофилов и лимфоцитов; отрицательно — с числом эритроцитов, уровнем гематокрита, числом лимфоцитов, числом моноцитов и эозинофилов.

Таким образом, можно выделить параметры общего анализа крови, которые на момент госпитализации имели наибольшее значение в отношении прогноза заболевания: число эритроцитов, ширина распределения эритроцитов, число лимфоцитов, соотношение уровней нейтрофилов и лимфоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

На завершающем этапе работы была проанализирована связь между изменением изучаемых показателей за период госпитализации. Данные представлены в табл. 4. К сожалению, не удалось выявить ни одного фактора, изменявшегося в соответствии с динамикой параметров по модифицированной шкале NEWS-2. Несколько закономерностей были выявлены для шкалы ШОКС-КОВИД и степени поражения легких, по данным КТ.

Важной представлялась оценка связи динамики показателей общего анализа крови с динамикой уровня С-реактивного белка, выбранного в качестве маркера воспаления. СРБ положительно коррелировал с динамикой соотношением нейтрофилов и лимфоцитов; отрицательно — с динамикой эритроцитов, гематокрита, среднего объема эритроцита, тромбоцитов, ширины распределения эритроцитов, лимфоцитов, моноцитов и базофилов.

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей госпитализированных пациентов с COVID-19

	При поступлении	При выписке	Разница показателей	Изменения	p-value
1	2	3	4	5	6
Лейкоциты (WBC)					
Нижний квартиль	4,45	4,67	-1,283	---	0,2332
Медиана	5,51	5,76	0,315		
Верхний квартиль	7,01	6,86	1,57		
Эритроциты (RBC)					
Нижний квартиль	4,383	4,113	-0,53	↓	<0,0001
Медиана	4,705	4,44	-0,28		
Верхний квартиль	5,03	4,758	0,01		
Гемоглобин (HGB)					
Нижний квартиль	13,73	12,6	-2,5	↓	<0,0001
Медиана	15,35	14,6	-1		
Верхний квартиль	127,8	125,8	0,1		
Гематокрит (HCT)					
Нижний квартиль	39,75	37,25	-4,6	↓	<0,0001
Медиана	42,1	40,5	-2,45		
Верхний квартиль	45,38	43,08	0,125		
Средний объем эритроцита (MCV)					
Нижний квартиль	86,9	87,75	-0,9	↑	0,0380
Медиана	89,65	90,3	0,3		
Верхний квартиль	92,3	92,48	1,6		
Среднее содержание гемоглобина (MCH)					
Нижний квартиль	28,6	28,63	-0,3	↓	0,0202
Медиана	29,6	29,6	-0,1		
Верхний квартиль	30,6	30,8	0,2		
Средняя концентрация гемоглобина (MCHC)					
Нижний квартиль	32	32	-1	↓	0,0017
Медиана	33	33	0		
Верхний квартиль	34	34	0		
Тромбоциты (PLT)					
Нижний квартиль	168,5	249	28	↑↑	<0,0001
Медиана	204	316	102		
Верхний квартиль	252,5	397	185		
Ширина распределения эритроцитов (RDW-CV)					
Нижний квартиль	12,2	12,1	0,04	---	0,3546
Медиана	12,75	12,7	0,14		
Верхний квартиль	13,5	13,4	0,22		
Ширина распределения эритроцитов (RDW-SD)					
Нижний квартиль	39,73	39,9	-0,3	---	0,0604
Медиана	42,25	42,1	-0,05		
Верхний квартиль	44,8	44,2	0,2		
Нейтрофилы (NEUT)					
Нижний квартиль	2,6	2,275	-1,945	↓	0,0002
Медиана	3,74	2,855	-0,545		
Верхний квартиль	5,06	3,945	0,5725		

1	2	3	4	5	6
Лимфоциты (LYM)					
Нижний квартиль	0,9	1,403	0,23	↑↑	<0,0001
Медиана	1,22	1,83	0,555		
Верхний квартиль	1,61	2,278	0,8775		
Соотношение уровней нейтрофилов и лимфоцитов (N/L)					
Нижний квартиль	1,92	1,219	-2,586	↓↓	<0,0001
Медиана	2,978	1,55	-1,199		
Верхний квартиль	4,669	2,13	-0,3319		
Моноциты (Mon)					
Нижний квартиль	0,3125	0,4425	-0,02	↑	<0,0001
Медиана	0,44	0,58	0,11		
Верхний квартиль	0,58	0,74	0,34		
Эозинофилы (EO)					
Нижний квартиль	0	0,07	0,04	↑↑	<0,0001
Медиана	0,01	0,11	0,09		
Верхний квартиль	0,03	0,17	0,14		
Базофилы (Bas)					
Нижний квартиль	0,01	0,02	0,01	↑↑	<0,0001
Медиана	0,01	0,02	0,01		
Верхний квартиль	0,02	0,04	0,02		
Нормобласты (NRBC)					
Нижний квартиль	0	0	0	---	0,2653
Медиана	0	0	0		
Верхний квартиль	0	0	0		
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)					
Нижний квартиль	17	12,08	-25,1	---	0,4085
Медиана	27	30,5	-8,1		
Верхний квартиль	44,5	46	7		
С-реактивный белок (СРБ)					
Нижний квартиль	14,82	2,77	-94,17	↓↓	<0,0001
Медиана	48,37	5,545	-40,79		
Верхний квартиль	99,74	11,62	-6,24		
Шкала ШОКС-КОВИД (shocks)					
Нижний квартиль	3	1	-3	↓↓	<0,0001
Медиана	4	2	-2		
Верхний квартиль	5	3	-1		
Модифицированная шкала NEWS-2 (news)					
Нижний квартиль	1	0	-2	↓	<0,0001
Медиана	2	1	-1		
Верхний квартиль	4	3	0		
Степень поражения легких по КТ					
Нижний квартиль	3,65	4,325	-8,4	---	0,0538
Медиана	8,8	8,85	-1,3		
Верхний квартиль	18,75	19,08	3,1		

Таблица 3

Связь лабораторных показателей пациентов, включённых в исследование, с тяжестью COVID-19 при поступлении в стационар

		shocks	news	КТ	СРБ
Возраст	*r*	***0,292***	***0,381***	*0,140*	***0,222***
	p	**0,0031**	**0,0001**	0,1530	**0,0041**
Лейкоциты (WBC)	*r*	*0,107*	*0,141*	*0,106*	***0,308***
	p	0,2875	0,1564	0,2857	**0,0001**
Эритроциты (RBC)	*r*	***-0,288***	***-0,309***	***-0,250***	***-0,368***
	p	**0,0037**	**0,0016**	**0,0104**	**<0,0001**
Гемоглобин (HGB)	*r*	*-0,194*	***-0,216***	***-0,261***	***0,387***
	p	0,0537	**0,0292**	**0,0074**	**<0,0001**
Гематокрит (HCT)	*r*	*-0,186*	*-0,230*	*-0,229*	-0,385
	p	0,0637	0,0200	0,0195	**<0,0001**
Тромбоциты (PLT)	*r*	*0,051*	*0,179*	*0,135*	*0,138*
	p	0,6136	0,0719	0,1732	0,0788
Ширина распределения эритроцитов (RDW-CV)	*r*	*0,170*	*0,150*	***0,200***	***0,201***
	p	0,0909	0,1324	**0,0413**	**0,0098**
Ширина распределения эритроцитов (RDW-SD)	*r*	***0,253***	***0,219***	***0,239***	***0,205***
	p	**0,0111**	**0,0270**	**0,0144**	**0,0083**
Нейтрофилы (NEUT)	*r*	***0,199***	***0,203***	***0,223***	***0,431***
	p	**0,0462**	**0,0393**	**0,0221**	**<0,0001**
Лимфоциты (LYM)	*r*	***-0,350***	***-0,234***	***-0,253***	***-0,357***
	p	**0,0003**	**0,0175**	**0,0092**	**<0,0001**
Соотношение уровней нейтрофилов и лимфоцитов (N/L)	*r*	***0,304***	***0,269***	***0,264***	***0,504***
	p	**0,0020**	**0,0060**	**0,0064**	**<0,0001**
Моноциты (Mon)	*r*	***-0,233***	*0,036*	***-0,375***	***-0,292***
	p	**0,0196**	0,7196	**0,0001**	**0,0002**
Эозинофилы (EO)	*r*	***-0,335***	*-0,012*	***-0,238***	***-0,174***
	p	**0,0007**	0,9010	**0,0151**	**0,0258**
Базофилы (Bas)	*r*	*-0,192*	*-0,051*	*-0,190*	*-0,103*
	p	0,0562	0,6134	0,0534	0,1911
Нормобласты (NRBC)	*r*	*0,040*	*-0,136*	*0,180*	*0,051*
	p	0,6952	0,1738	0,0679	0,5167
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	*r*	***0,420***	***0,214***	***0,385***	***0,527***
	p	**<0,0001**	**0,0306**	**0,0001**	**<0,0001**
С-реактивный белок (СРБ)	*r*	***0,776***	***0,277***	***0,507***	**-**
	p	**<0,0001**	**0,0046**	**<0,0001**	**-**

Таблица 4

Взаимосвязь динамики изучаемых показателей за время госпитализации

		shocks	news	КТ	СРБ
1	2	3	4	5	6
Лейкоциты (WBC)	r	0,181	0,124	0,160	-0,010
	p	0,1370	0,2291	0,1349	0,9026

1	*2*	*3*	*4*	5	***6***
Эритроциты (RBC)	*r*	*0,050*	*-0,022*	*-0,049*	***-0,201***
	p	0,6834	0,8334	0,6443	**0,0109**
Гемоглобин (HGB)	r	0,019	-0,023	-0,090	-0,023
	p	0,8763	0,8259	0,3993	0,7714
Гематокрит (HCT)	*r*	*0,000*	*-0,009*	*-0,075*	***-0,239***
	p	0,9975	0,9293	0,4843	**0,0025**
Средний объем эритроцита (MCV)	*r*	***-0,306***	*-0,011*	*-0,154*	-0,246
	p	**0,0099**	0,9154	0,1469	**0,0018**
Среднее содержание гемоглобина (MCH)	r	-0,009	-0,031	0,069	-0,053
	p	0,9415	0,7599	0,5174	0,5103
Средняя концентрация гемоглобина (MCHC)	r	0,214	0,009	0,067	0,116
	p	0,0752	0,9274	0,5313	0,1449
Тромбоциты (PLT)	*r*	*-0,223*	*0,033*	*-0,108*	***-0,351***
	p	0,0638	0,7479	0,3119	**<0,0001**
Ширина распределения эритроцитов (RDW-CV)	*r*	*-0,212*	*0,082*	*-0,156*	***-0,566***
	p	0,0799	0,4262	0,1433	**<0,0001**
Ширина распределения эритроцитов (RDW-SD)	r	-0,137	-0,017	0,080	-0,250
	p	0,2573	0,8679	0,4512	**0,0015**
Нейтрофилы (NEUT)	r	0,211	0,116	0,139	0,099
	p	0,0802	0,2584	0,1931	0,2179
Лимфоциты (LYM)	*r*	*-0,115*	*0,022*	*-0,121*	***-0,276***
	p	0,3409	0,8295	0,2532	**0,0004**
Соотношение уровней нейтрофилов и лимфоцитов (N/L)	*r*	***0,409***	*0,151*	*0,181*	***0,387***
	p	**0,0004**	0,1371	0,0865	**<0,0001**
Моноциты (Mon)	*r*	*-0,141*	*-0,013*	*0,013*	***-0,272***
	p	0,2452	0,8971	0,9058	**0,0005**
Эозинофилы (EO)	r	0,066	-0,031	-0,052	0,083
	p	0,5865	0,7663	0,6237	0,3007
Базофилы (Bas)	*r*	*-0,125*	*0,056*	***-0,283***	***-0,362***
	p	0,3009	0,5865	**0,0068**	**<0,0001**
Нормобласты (NRBC)	r	0,048	-0,018	0,014	0,060
	p	0,6955	0,8638	0,8984	0,4566
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	*r*	***0,605***	*0,133*	*0,114*	***0,360***
	p	**0,0005**	0,3822	0,4716	**0,0002**
	p	**0,0021**	0,3112	0,5050	**0,0001**
С-реактивный белок (СРБ)	*r*	***0,755***	*0,017*	***0,355***	*-0,010*
	p	**<0,0001**	0,8693	**0,0006**	0,9026
Шкала ШОКС-КОВИД (shocks)	r		0,240	0,255	0,755
	p		0,0458	0,0334	<0,0001
Модифицированная шкала NEWS-2 (news)	*r*	***0,240***		-0,030	0,017
	p	**0,0458**		0,7796	0,8693
Степень поражения легких по КТ (КТ)	*r*	***0,255***	*-0,030*		0,355
	p	**0,0334**	0,7796		0,0006

Таким образом, в работе показана роль показателей общего анализа крови в оценке тяжести и прогнозировании течения COVID-19:

- Более тяжелое клиническое состояние пациентов и большая выраженность поражения легких при поступлении были статистически значимо ассоциированы со снижением количества эритроцитов и гемоглобина, а также с большей шириной распределения эритроцитов (RDW-SD).
- Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) была достоверно связана с клиническим состоянием пациентов, оцененных по ШОКС-КОВИД (r=0,61, p<0,001) и маркером воспаления СРБ (r=0,55, p<0,001).
- Уровень лейкоцитов при поступлении не был достоверно связан с тяжестью состояния пациентов в нашей выборке. Однако повышение абсолютного числа нейтрофилов (N), снижение абсолютного числа лимфоцитов (L) и, как следствие, увеличение индекса соотношения N/L были маркерами более тяжёлого течения заболевания. Именно индекс N/L имел максимальный коэффициент корреляции с наиболее часто используемым маркером системного воспаления СРБ (r=0,50, p<0,001).
- Снижение уровня СРБ к выписке было связано с достоверным снижением СОЭ (r=0,36, p<0,001), индекса соотношения уровней нейтрофилов и лимфоцитов (N/L) (r=0,39, p<0,001), увеличением ширины распределения эритроцитов (RDW-SD r=0,25, p<0,01; RDW-CV r=0,57, p<0,001).

Обсуждение

Широкое распространение новой коронавирусной инфекции потребовало поиска клинических и лабораторных предикторов прогрессирования заболевания, развития тяжёлых форм и летальных исходов. Разработка таких предикторов позволила бы проводить стратификацию риска, направить интервенционные исследования на пациентов с повышенным риском развития тяжёлого течения заболевания, оптимизировать распределение ограниченных человеческих и технических ресурсов в условиях продолжающейся пандемии. Более того, определение лабораторных параметров, позволяющих различать тяжелые и нетяжелые случаи, а также случаи с высоким или низким риском летального исхода, позволит значительно улучшить не только маршрутизацию пациентов, но и клинические протоколы лечения [3, 4].

В числе потенциальных предикторов тяжести заболевания обсуждались уровень прокальцитонина и количество тромбоцитов периферической крови [5, 6]. Однако в дальнейшем накопление клинического объёма публикуемых данных о COVID-19 позволило провести более глубокий анализ лабораторных данных [4]. Значительный вклад в понимание гематологических, биохимических и иммунологических маркеров, ассоциированных с тяжестью течения заболевания и прогнозом выживаемости пациентов с COVID-19 внёс мета-анализ, проведенный Brandon M.H. et al. (2020) [6]. Всего было включено 21 исследование с участием 3377 пациентов и 33 лабораторных параметра. В то время как в 18 исследованиях (n=2984) сравнивали лабораторные данные между пациентами с тяжелой и нетяжелой формой COVID-19, в трех других (n=393) сравнивали выживших и не выживших после болезни. Согласно полученным данным, был выделен ряд показателей, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19 и неблагоприятным исходом заболевания. В выборке выявлены близкие закономерности. Примечательно, что авторам удалось выявить несколько различий между когортами пациентов с тяжёлым течением заболевания и пациентов, погибших от COVID-19. У пациентов с тяжёлым заболеванием было только небольшое увеличение количества лейкоцитов (в среднем до $0{,}41 \times 10^9$/л), в то время как у умерших пациентов отмечалось более значимое увеличение этого параметра (в среднем до $4{,}15 \times 10^9$/л). Таким образом, у пациентов с тяжёлым заболеванием значительное увеличение лейкоцитов может означать клиническое ухудшение и повышенный риск неблагоприятного исхода, вероятно, вызванного присоединением бактериальной инфекции [4].

Примечательно, что увеличение количества лейкоцитов связано с повышенным содержанием нейтрофилов, так как для лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов имела место обратная тенденция. Кроме того, у пациентов с тяжёлым течением заболевания наблюдается снижение как CD4, так и CD8-популяций. Была выдвинута гипотеза, что выживание пациентов может быть непосредственно связано со способностями организма к пополнению запасов лимфоцитов, которые уничтожаются вирусом [7]. Тем не менее, точность данного предиктора на сегодняшний день изучена недостаточно. Кроме того, влияние на уровень лейкоцитов периферической крови оказывают многие сопутствующие заболевания и состояния, зачастую присутствующие у пациентов с COVID-19, что затрудняет использование данного диагностического и прогностического признака в качестве единственного во многих непростых клинических ситуациях. В настоящем исследовании уровень лейкоцитов при поступлении не был достоверно связан с тяжестью состояния пациентов.

Вышеперечисленное диктует необходимость поиска новых клинико-лабораторных маркеров

тяжести и прогноза COVID-19. Данные маркеры должны обладать высокой чувствительностью и специфичностью, а также быть доступными для определения в стационарах любого уровня и простыми в использовании. В качестве одного из таких маркеров может быть использована ширина распределения эритроцитов (RDW) по объёму (показатель диапазона изменения эритроцитов в своих размерах) — мера того, насколько равны в размере эритроциты в крови. Обычно RDW востребован для измерения вариации размера эритроцита и показателя его гетерогенности и используется в сочетании с различными лабораторными тестами для дифференциальной диагностики заболеваний гематологической системы [8]. Выявление у пациента RDW выше нормального диапазона отражают наличие анизоцитоза, вероятно, связанного с наличием малых и/или больших эритроцитов, тогда как снижение значения данного показателя, как правило, не имеет клинического значения [9]. Недавние исследования свидетельствуют о том, что определение RDW имеет важное значение у пациентов с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфекционными заболеваниями и раком [8, 10]. Wang An-Yi et al. (2018) в своём исследовании убедительно продемонстрировали, что RDW является независимым прогностическим фактором смертности у пожилых пациентов с сепсисом. Кроме того, более высокие уровни RDW могут использоваться в качестве маркера неблагоприятных исходов у пациентов с оценкой органной недостаточности, связанной с сепсисом (qSOFA), менее 2 баллов [11]. Сходные результаты были продемонстрированы в исследованиях других авторов, подтвердивших возможность использования RDW в качестве прогностического маркера для оценки 28-дневной выживаемости пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком [12, 13]. Следует отметить, что такие же данные получены и для неонатального сепсиса [14, 15]. Тем не менее, для подтверждения сделанных выводов необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках.

Оценка прогностической значимости определения RDW у пациентов с COVID-19 была проведена в ряде исследований. Lippi G. et al. [6] провели анализ данных трех исследований, в которые были включены 11445 пациентов с COVID-19 (2654 из них — с тяжёлым течением). Во всех исследованиях, включённых в анализ, RDW был выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19, по сравнению с пациентами с лёгким течением (в среднем на 0,69%, 95% ДИ = 0,40-0,98%; p <0,001) [16].

Сходные данные были получены коллективом Lorente L. et al. в отношении 30-дневной выживаемости пациентов с COVID-19. Факторами, определяющими неблагоприятный прогноз, были возраст (p=0,004), высокий показатель RDW (p=0,001), уровень мочевины (p <0,001), оценка по APACHE-II (p <0,001) и SOFA (p <0,001), а также более низкое количество тромбоцитов (p=0,007) и pH крови (p=0,008). Анализ множественной бинарной логистической регрессии показал, что RDW является независимым фактором 30-дневной выживаемости пациентов после учета всех перечисленных выше факторов. Авторы, однако, не обнаружили значительных различий в прогностической способности между RDW и шкалой SOFA (p=0,66) или между RDW и шкалой APACHE-II (p=0,12) [17]. В настоящем исследовании RDW имела достоверную положительную связь с тяжестью пациентов при поступлении.

В ряде работ показано, что информативным критерием, позволяющим выявить больных с тяжелыми формами новой коронавирусной инфекции, является уровень лимфоцитов в общем анализе крови [18]. В настоящей работе снижение уровня лимфоцитов и повышение уровня нейтрофилов было ассоциировано с более тяжелым течением COVID-19. Но нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (N/L), вычисляемый делением абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов [19], был в наибольшей степени связан с тяжестью клинического течения и уровнем СРБ. По данным ряда авторов, этот показатель также предсказывает не только выраженность воспаления, но и вероятность неблагоприятного клинического течения болезни уже при повышении более 3 единиц [20, 21], а также значимо коррелирует с поражением лёгких на МСКТ r=0,823; p<0,001 [22].

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) является одним из самых старых неспецифических маркеров количественного определения воспалительного процесса, однако в последнее время ценность этого параметра небезосновательно подвергалась сомнению. Это обусловлено выявлением ряда обстоятельств, не связанных напрямую с воспалением, которые могут быть причиной увеличения СОЭ (повышение агрегации эритроцитов, анемия и т.д.). В настоящей работе СОЭ была ассоциирована с тяжестью состояния пациента при поступлении, а также достоверно коррелировала с уровнем СРБ исходно и в динамике.

Ограничением данной работы является небольшой размер выборки. Кроме того, высокая выживаемость пациентов с COVID-19, госпитализированных в МНОЦ МГУ, не позволила провести анализ с твердыми конечными точками.

Заключение

В работе был проведен анализ изменений показателей общего анализа крови при поступле-

нии и за время госпитализации в совокупности с оценкой воспалительного статуса (СРБ), данными лучевой диагностики и клиническими характеристиками пациентов с COVID-19, потребовавших лечения в условиях стационара.

Полученные результаты позволили определить наиболее информативные показатели общего анализа крови при поступлении в стационар, позволяющие оценить тяжесть течения заболевания, к которым относятся ширина распределения эритроцитов, индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и СОЭ. Мониторирование этих параметров в период госпитализации может быть полезным для оценки эффективности терапии.

Представленные данные могут лечь в основу создания доступного и экономичного метода оценки тяжести течения COVID-19 и эффективности лечения в реальной клинической практике. Однако для создания алгоритма стратификации риска прогрессирования новой коронавирусной инфекции на госпитальном этапе требуются дальнейшие исследования по определению пороговых значений параметров общего анализа крови и информативности комбинированных показателей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Finansing. *The study did not have sponsorship.*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. *Authors declares no conflict of interest.*

Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ.

The work was carried out within the framework of the state task of the Moscow State University IMOC.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (covid-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД). *Кардиология*. 2020;60(11):35–41. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1439
2. Liao X., Wang B., Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(2):357–360. DOI: 10.1007/s00134-020-05954-2.
3. Mareev V.Y., Orlova Y.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S., et al. Steroid pulse -therapy in patients With coronavirus Pneumonia (COVID-19), systemic inflammation and risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiia*. 2020; 60(6):15–29. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226.
4. Henry B.M., de Oliveira M.H., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020;58(7):1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369
5. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica chimica acta*. 2020; 506:145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022
6. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica chimica acta*. 2020;505:190–191. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004
7. Henry B.M. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(4): e24. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30119-3
8. Alcaíno H., Pozo J., Pavez M., Toledo H. Ancho de distribución eritrocitaria como potencial biomarcador clínico en enfermedades cardiovasculares. *Revista médica de Chile*. 2016;144(5):634–642. DOI: 10.4067/S0034-98872016000500012
9. Montagnana M., Cervellin G., Meschi T., Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2011;50(4): 635–641 . DOI: 10.1515/cclm.2011.831
10. Sanaie S., Mahmoodpoor A., Yousefi B., Ghamari A.A., Soleimanpour H., Karimian A. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Multiple Clinical Studies. *Indian journal of critical care medicine*. 2020;24(1):49–54. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23328
11. Wang A-Y., Ma H-P., Kao W-F., Tsai S-H., Chang C-K. Red blood cell distribution width is associated with mortality in elderly patients with sepsis. *The American journal of emergency medicine*. 2018; 36(6):949–953. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.10.056
12. Jo Y.H., Kim K., Lee J.H., Kang C., Kim T., Park H-M., et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(3):545–548. DOI: 10.1016/j.ajem.2012.10.017
13. Varma S., Sharma N., Varma N., Bhalla A., Jandial A., Kumar S. Elevated red cell distribution width as a prognostic marker in severe sepsis: A prospective observational study..*Indian journal of critical care medicine*. 2017;21(9):552–562. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_208_17
14. Ramby A.L., Goodman D.M., Wald E.L., Weiss S.L. Red Blood Cell Distribution Width as a Pragmatic Marker for Outcome in Pediatric Critical Illness. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129258. DOI: 10.1371/journal.pone.0129258
15. Said A.S., Spinella P.C., Hartman M.E., Steffen K.M., Jackups R., Holubkov R., et al. RBC Distribution Width: Biomarker for Red Cell Dysfunction and Critical Illness Outcome. *Pediatric critical care medicine*. 2017;18(2):134–142. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001017
16. Henry B.M., Benoit J.L., Benoit S., Pulvino C., Berger B.A., Olivera M.H., et al. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Predicts COVID-19 Severity: A Prospective, Observational Study from the Cincinnati SARS-CoV-2 Emergency Department Cohort. *Diagnostics*. 2020;10(9):618–627. DOI: 10.3390/diagnostics10090618
17. Lorente L., Martín M.M., Argueso M., Solé-Violán J., Perez A., Marcos Y., et al. Association between red blood cell distribution width and mortality of COVID-19 patients. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. 2020;100777: 1–6. DOI: 10.1016/j.accpm.2020.10.013
18. Tan L., Kang X., Ji X., Li G., Wang Q., Li Y., et al. Validation of Predictors of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients: A Descriptive and Retrospective Study. *Med*. 2020;1(1):128–138. DOI: 10.1016/j.medj.2020.05.002

19. Liu J., Liu Y., Xiang P., Pu L., Xiong H., Li C., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):206–218. DOI: 10.1186/s12967-020-02374-0
20. Imtiaz F., Shafique K., Mirza S., Ayoob Z., Vart P., Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine*. 2012;5(1):2–8. DOI: 10.1186/1755-7682-5-2
21. Yang A-P., Liu J., Tao W., Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology.* 2020;84: 106504. DOI: 10.1186/1755-7682-5-2
22. Zhang Y., Wu W., Du M., Luo W., Hou W., Shi Y., et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio may Replace Chest Computed Tomography to Reflect the Degree of Lung Injury in Patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). *Research Square.* 2020;[Preliminary version of a manuscript]. DOI: 10.21203/rs.3.rs-23201/v1. 2020.

Информация об авторах

Никита Сергеевич Губенко, студент 6 курса, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия.

Антон Александрович Будко, ординатор 1-ого года, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия.

Плисюк Алина Геннадьевна, к.м.н., врач-кардиолог, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия.

Орлова Яна Артуровна, д.м.н., заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. E-mail: 5163002@bk.ru.

Information about the authors

Nikita S. Gubenko, 6th year student, Lomonosov Moscow State University Moscow, Russia.

Anton A. Budko, 1st year resident, Lomonosov Moscow State University Moscow, Russia.

Alina G. Plisyuk, Cand. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University Moscow, Russia.

Iana A. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of age-related diseases, Lomonosov Moscow State University Moscow, Russia. E-mail: 5163002@bk.ru.