

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАК ПРЕДИКТОРОВ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© Юдина С.М., Киселева В.В., Рогова Ю.А., Архипова А.В., Рusanova Т.С., Макеева И.Ю., Иванова И.А., Фесенко К.С.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

**Цель** – оценка информативности лабораторных показателей как предикторов течения и исходов коронавирусной инфекции.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ клинических случаев тяжелой коронавирусной инфекции у 64 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении интенсивной терапии Курской областной инфекционной клинической больницы имени Н.А. Семашко с января по декабрь 2021 г. По исходу заболевания (выздоровление или летальный исход) все пациенты были разделены на две группы. В первую группу с выздоровлением включено 37 пациентов, во вторую группу с летальным исходом – 27 пациентов. Исследование лабораторных показателей проводилось в динамике при поступлении до начала биологической терапии олокизумабом и на 10-е сутки пребывания в стационаре. Для статистической обработки и анализа связей проведены расчеты с использованием параметрических (критерий корреляции Пирсона – Rxy), непараметрических (коэффициент ранговой корреляции Спирмена – Rs) методов, а также факторный анализ с помощью матрицы корреляций. Все расчеты проведены с использованием пакета программ STATISTICA version 10.

**Результаты.** Анализ результатов исследования показал, что у пациентов первой группы на фоне лечения происходило снижение индикаторов воспаления и свертывающей системы крови, в то время как во второй группе отмечалась отрицательная динамика этих же показателей, что сочеталось с прогрессированием воспалительной реакции и факторов коагуляции.

**Заключение.** Согласно полученным нами данным, наиболее значимыми критериями, определяющими неблагоприятный исход заболевания, являлась тенденция к увеличению исходно высоких показателей СРБ, IL-6, ферритина, что сочеталось с прогрессированием лимфопении. Также ключевым прогностическим фактором является Д-димер, уровень которого, по данным нашего исследования, увеличился во 2 группе в 2,5-3 раза.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, олокизумаб, маркеры воспаления.

**Юдина Светлана Михайловна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии, аллергологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD 0000-0001-5074-9595. E-mail: udinaSM@kursksmu.net

**Киселева Виктория Валентиновна** – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0000-0002-4138-7673. E-mail: vvkiseleva@icloud.com

**Рогова Юлия Анатольевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0009-0000-7812-7210. E-mail: rogovaua@kursksmu.net

**Архипова Александра Вениаминовна** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7331-6255. E-mail: AlexA970@gmail.com

**Русанова Татьяна Сергеевна** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-2566-798X. E-mail: rusanova.tatiana046@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

**Макеева Ирина Юрьевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7313-083X. E-mail: makeevaiy@kursksmu.net

**Иванова Инна Анатольевна** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-6487-6795. E-mail: IvanovaIA@kursksmu.net

**Фесенко Кристина Сергеевна** – ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-9914-4295. E-mail: fesenoks@kursksmu.net

Проблема последствий перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 продолжает оставаться актуальной, несмотря на окончание пандемии [1-3]. Это связано с сохранением вируса в популяции, его высокой контагиозностью и изменчивостью, возникновением тяжелых осложнений и последствий в виде «постковидного синдрома» [4, 5].

В настоящее время большинство исследователей характеризуют COVID-19 как системную воспалительную реакцию, приводящую в ряде случаев к развитию полиорганной недостаточности [6-8]. Установлена существенная роль иммунных нарушений в патогенезе заболевания, в частности гиперактивация клеток фаго-

цитарной системы, продуцирующих в большом количестве провоспалительные цитокины. Как известно, дисбаланс продукции провоспалительных цитокинов, особенно интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6), фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), является причиной развития «цитокинового шторма», приводящего к полиорганной недостаточности и летальным исходам [9-11]. Следствием цитокинового шторма является повреждение эндотелиальных клеток, нарушение межклеточных взаимодействий и сосудистого барьера, развитие иммунотромбоза (сочетание иммунного воспаления и гиперкоагуляции). Измененная активация иммунной системы сопровождается гиперреактивностью

тромбоцитов, нарушением баланса факторов свертываемости крови, ренин-ангиотензиновой системы и комплемента на фоне эндотелиальной дисфункции [12, 13]. С учетом этого, в настоящее время гипервоспаление, нерегулируемая коагулопатия, расстройства биохимического контроля гемостаза рассматриваются как ключевые процессы патогенеза коронавирусной инфекции [14, 15]. Вместе с тем многие аспекты патогенеза заболевания остаются недостаточно изученными, что существенно затрудняет выявление информативных предикторов тяжести течения и исходов заболевания и, как следствие, влияет на подбор адекватной, персонифицированной терапии [16-18].

С учетом этого, целью проведенного исследования являлась оценка информативности лабораторных показателей как предикторов течения и исходов коронавирусной инфекции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ клинических случаев тяжелой коронавирусной инфекции у 64 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении интенсивной терапии Курской областной инфекционной клинической больницы имени Н.А. Семашко с января по декабрь 2021 г. Исследование выполнено с добровольного информированного согласия пациентов, соответствовало «Правилам клинической практики в Российской Федерации», Приказ Министерства здравоохранения от 19.06.2003 г., № 266.

Пациентам, наряду с оценкой объективного статуса, проводился контроль температуры тела, артериального давления, уровень насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ). У всех пациентов при исследовании мазка из зева и носа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) была обнаружена РНК SARS-CoV-2. Комплексное обследование включало: общий анализ крови, мочи, биохимические и иммунологические показатели, электрокардиографию, компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК).

Критериями включения пациентов в исследование было наличие подтвержденного методом ПЦР инфицирования вирусом COVID-19, среднетяжелое и тяжелое течение заболевания (поражение легких более 50% по данным КТ ОГК), применение в комплексном лечении биологических препаратов (Олокизумаб – моноклональное антитело к интерлейкину-6).

Критериями исключения из исследования были: возраст до 18 лет и старше 80 лет, наличие у пациентов сахарного диабета, онкологических и аутоиммунных заболеваний, противопоказа-

ния к применению биологической терапии Олокизумабом.

Исследование лабораторных показателей проводилось в динамике при поступлении до начала биологической терапии Олокизумабом и на 10-е сутки пребывания в стационаре.

Показатели периферической крови определялись на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT 2000i. В исследование были включены показатели лейкоцитарной формулы (количество лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов), тромбоциты. Уровень С-реактивного белка определяли с помощью анализатора системы Mindray серии BS/реагент Mindray CRP (нормальные значения в сыворотке  $<5,0$  мг/л). Содержание в сыворотке крови ферритина, Д-димера и интерлейкина-6 (ИЛ-6) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Вектор-БЕСТ, Россия.

Для статистической обработки и анализа связей проведены расчеты с использованием параметрических (критерий корреляции Пирсона –  $R_{xy}$ ), непараметрических (коэффициент ранговой корреляции Спирмена –  $Rs$ ) методов, а также факторный анализ с помощью матрицы корреляций. Нами приняты традиционные характеристики корреляции Пирсона и Спирмена, факторных нагрузок: слабой силы –  $R < 0,3$ ; средняя связь  $R 0,3-0,7$ ; сильная связь  $R > 0,7$ , значимые на уровне  $p < 0,05$ . Все расчеты проведены с использованием пакета программ STATISTICA version 10.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ результатов лабораторных исследований был проведен у 64 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирусной инфекции. По исходу заболевания (выздоровление или летальный исход) все пациенты были разделены на две группы. В первую группу с выздоровлением включено 37 пациентов, во вторую группу с летальным исходом – 27 пациентов.

С учетом данных литературы оценивались лабораторные показатели, имеющие ключевую роль в прогнозе течения коронавирусной инфекции (количество в периферической крови лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов, уровень глюкозы, ферритина, Д-димера, С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 в сыворотке крови) [4, 7, 13].

Анализ результатов исследования показал, что у пациентов первой группы на фоне лечения происходило снижение индикаторов воспаления и свертывающей системы крови, в то время как во второй группе отмечалась отрица-

тельная динамика этих же показателей, что сочеталось с прогрессированием воспалительной реакции и факторов коагуляции.

В лейкоцитарной формуле у большинства больных обеих групп количество лейкоцитов было в пределах  $6\text{--}9 \times 10^9/\text{л}$ , у 18% пациентов второй группы и 13% первой отмечался лейкоцитоз (более  $10 \times 10^9/\text{л}$ ). Количество лимфоцитов при поступлении было снижено у пациентов обеих групп до 17%. В динамике у пациентов 2-й группы лимфопения прогрессировала до 8%, при этом следует отметить, что до начала лечения уровень ниже референсных значений выявлен в 54% и 66% случаев соответственно, при этом критическое снижение (менее 10%) констатировано у 6 пациентов 1-й группы и у 1 пациента – второй. В динамике у пациентов 2 группы наблюдалось прогрессивное снижение числа лимфоцитов, в том числе до критического уровня в 85% случаев. Количество тромбоцитов менее  $180 \times 10^9/\text{л}$  до начала терапии было снижено у 35% больных первой группы и 15% – второй, в динамике – у 29% и 70% пациентов соответственно. Анализ парных корреляций Пирсона ( $p<0,05$ ) показал, что связь средней корреляционной силы между первичными и повторными исследованиями гемограммы у пациентов 1-й группы была по следующим показателям: лейкоциты-тромбоциты  $R_{xy}=0,47$ , лимфоциты-тромбоциты  $R_{xy}=0,40$ , для тромбоцитов –  $R_{xy}=0,58$ ; у пациентов 2 группы: лейкоциты-тромбоциты  $R_{xy}=0,39$ , лимфоциты-тромбоциты  $R_{xy}=0,59$ , что свидетельствует о ключевой роли лимфоцитов и тромбоцитов в патогенезе заболевания.

Анализ гликемического профиля выявил гипергликемию практически у большинства пациентов обеих групп при первом исследовании, что, вероятно, связано с применением высоких доз глюкокортикоидных гормонов, т.к. пациенты с сахарным диабетом были исключены из исследования. При повторном исследовании в динамике гипергликемия сохранилась лишь у 27% пациентов первой группы и у 29% – второй. Наряду с этим, у 14,8% больных 2-й группы выявлена выраженная гипогликемия от 1,1 до 1,5 ммоль/л, в то время как у больных 1-й группы гипогликемии не было отмечено ни в одном случае. Таким образом, тенденция к гипогликемии у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции может служить неблагоприятным прогностическим критерием исхода заболевания, что подтверждается данными статистики (связь средней корреляционной силы установлена между уровнем тромбоцитов и глюкозой в обеих группах –  $R_{xy}=0,35$  и  $R_{xy}=0,33$  соответственно).

Известно, что продукция ферритина является ответом на активацию интерлейкина-6, гиперпродукция которого приводит к развитию

«цитокинового шторма», повышенному тромбообразованию и в результате является основной причиной смерти больных [19, 20]. Как показали многочисленные исследования, у пациентов с пневмонией, вызванной коронавирусом, отмечено значительное увеличение уровней интерлейкина-6, С-реактивного белка, ферритина и Д-димера [21]. По результатам проведенного анализа у пациентов обеих групп выявлено резкое, более чем в 11 раз, по сравнению с референсными значениями, повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови. В динамике при повторном исследовании у пациентов 1-й группы интенсивность воспалительной реакции снизилась и только у трех пациентов СРБ был в пределах 11–34 мг/л. Наряду с этим, в группе умерших уровень С-реактивного протеина прогрессивно нарастал с 56 до 344 мг/л.

Анализ коэффициента Спирмена в проведенном исследовании выявил связь средней корреляционной силы показателей ферритина и интерлейкина-6, а также показателей гемограммы до начала применения моноклональных антител у выздоровевших пациентов. В динамике средняя сила связи установлена между содержанием С-реактивного белка и показателей коагуляции (Д-димер, тромбоциты) в сыворотке крови (табл. 1).

Во второй группе также выявлены корреляционные связи средней силы между индикаторами воспаления (СРБ, ферритина), тромбообразования и ИЛ-6. При этом следует отметить, что анализ этих показателей в динамике установил сохранение ранговых связей только для ферритина и интерлейкина-6 (табл. 2).

При анализе результатов лабораторных исследований выбраны наиболее патогенетически значимые показатели. Представляло интерес выделение главных компонент среди выбранных параметров, поэтому на заключительном этапе выполнен факторный анализ главных компонент, позволяющий сократить количество переменных, объясняющих большую часть случаев. На основании критерия Кайзера выявлены собственные значения факторов выше 1. Анализ собственных значений показал, что у всех пациентов до начала лечения четыре фактора позволяют объяснить 65,6% наблюдений, а исследование в динамике у пациентов 1-й группы 70,1% наблюдений, у пациентов 2-й группы в динамике – три фактора соответствуют критерию, при этом объясняют лишь 62,3% дисперсии. С учетом этого, на основании расчета собственных значений мы попытались сократить количество факторов до четырех у пациентов и учесть только факторы, имеющие высокую факторную нагрузку, более 0,7 (табл. 3). Однако по результатам статистической обработки оказалось, что четыре изученных индикатора тяжести и прогноза исхода заболевания

Таблица 1

Table 1

## Коэффициент ранговой корреляции Спирмена у пациентов 1 группы

Spearman's rank correlation coefficient in patients of group 1

Показатель Indicator	1 группа, первичное исследование Group 1, primary study							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1. СРБ CRP	1.0000	0.1725	-0.2752	0.2542	-0.0687	0.0611	-0.0946	0.0093
2. ИЛ-6 IL-6	0.1725	1.0000	-0.1061	<b>0.3493</b>	-0.1757	-0.0637	-0.0108	-0.0600
3. Д-димер D-dimer	-0.2752	-0.1061	1.0000	-0.1572	0.0561	0.2685	-0.1632	0.1741
4. Ферритин ferritin	0.2542	<b>0.3493</b>	-0.1572	1.0000	0.0283	-0.1574	-0.2654	-0.2310
5. Глюкоза glucose	-0.0687	-0.1757	0.0561	0.0283	1.0000	0.1342	0.0233	-0.2781
6. Лейкоциты leukocytes	0.0611	-0.0637	0.2685	-0.1574	0.1342	1.0000	<b>-0.4917</b>	<b>0.4121</b>
7. Лимфоциты lymphocytes	-0.0946	-0.0108	-0.1632	-0.2654	0.0233	<b>-0.4917</b>	1.0000	-0.1413
8. Тромбоциты platelets	0.0093	-0.0600	0.1741	-0.2310	-0.2781	<b>0.4121</b>	-0.1413	1.0000
1 группа в динамике Group 1 in dynamics								
1. СРБ CRP	1.0000	0.0682	<b>-0.4460</b>	0.0687	0.2141	0.1833	-0.0759	<b>0.3287</b>
2. ИЛ-6 IL-6	0.0682	1.0000	-0.1099	-0.2084	-0.1390	0.0846	-0.0386	-0.0260
3. Д-димер D-dimer	<b>-0.4460</b>	-0.1099	1.0000	-0.0845	-0.2262	-0.2879	-0.0807	0.0750
4. Ферритин ferritin	0.0687	-0.2084	-0.0845	1.0000	-0.0678	0.0375	0.2426	-0.0362
5. Глюкоза glucose	0.2141	-0.1390	-0.2262	-0.0678	1.0000	0.1031	0.1664	-0.1628
6. Лейкоциты leukocytes	0.1833	0.0846	-0.2879	0.0375	0.1031	1.0000	<b>-0.4202</b>	0.2942
7. Лимфоциты lymphocytes	-0.0759	-0.0386	-0.0807	0.2426	0.1664	<b>-0.4202</b>	1.0000	<b>-0.3771</b>
8. Тромбоциты platelets	<b>0.3287</b>	-0.0260	0.0750	-0.0362	-0.1628	0.2942	<b>-0.3771</b>	1.0000

Примечание: в таблицах 1 и 2 отмечены корреляции, значимые при уровне  $p < 0.05$ .Note: Tables 1 and 2 indicate correlations that are significant at the  $p < 0.05$  level.

имеют нагрузку более 0,7, при этом результат переменных ИЛ-6, лейкоцитов и тромбоцитов в 2 факторе имеют среднюю нагрузку 0,45-0,55, а изменения С-реактивного белка в 3 факторе – более 0,69.

Факторный анализ, выполненный по результатам лабораторных исследований в динамике у пациентов обеих групп, показал высокую нагрузку уровня интерлейкина-6 и количества тромбоцитов (табл. 4). У пациентов 1-й группы высокий вклад в оценку прогноза тече-

ния заболевания вносят изменения количества лимфоцитов, уровней Д-димера, ферритина и глюкозы. При этом С-реактивный протеин в 4 факторе (0,622) и лейкоциты в 1 (0,543) также имеют существенное значение в прогнозе исхода заболевания с выздоровлением. У пациентов с неблагоприятным исходом установлено наиболее высокое прогностическое значение С-реактивного белка, интерлейкина-6 и тромбоцитов.

## Коэффициент ранговой корреляции Спирмена у пациентов 2 группы

Spearman's rank correlation coefficient in patients of group 2

Показатель Indicator	2 группа, первичное исследование Group 2, primary study							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1. СРБ CRP	1.0000	-0.2407	0.1800	<b>0.5497</b>	-0.2105	-0.2413	-0.3725	-0.0367
2. ИЛ-6 IL-6	-0.2407	1.0000	-0.0734	-0.3385	-0.1739	0.1346	<b>0.4293</b>	0.0411
3. Д-димер D-dimer	0.1800	-0.0734	1.0000	<b>0.4458</b>	-0.1083	-0.2318	-0.2497	-0.3293
4. Ферритин ferritin	<b>0.5497</b>	-0.3385	<b>0.4458</b>	1.0000	-0.1097	-0.1655	<b>-0.6105</b>	0.0216
5. Глюкоза glucose	-0.2105	-0.1739	-0.1083	-0.1097	1.0000	0.0352	0.2763	<b>0.4340</b>
6. Лейкоциты leukocytes	-0.2413	0.1346	-0.2318	-0.1655	0.0352	1.0000	-0.1067	0.1957
7. Лимфоциты lymphocytes	-0.3725	<b>0.4293</b>	-0.2497	<b>-0.6105</b>	0.2763	-0.1067	1.0000	0.2080
8. Тромбоциты platelets	-0.0367	0.0411	-0.3293	0.0216	<b>0.4340</b>	0.1957	0.2080	1.0000
2 группа в динамике Group 2 in dynamics								
1. СРБ CRP	1.0000	0.0833	-0.1116	-0.0116	-0.2456	-0.1072	0.2267	-0.0270
2. ИЛ-6 IL-6	0.0833	1.0000	0.1412	<b>-0.4115</b>	-0.1319	0.0165	0.0846	0.0769
3. Д-димер D-dimer	-0.1116	0.1412	1.0000	0.0361	0.0587	-0.1992	-0.0371	-0.0618
4. Ферритин ferritin	-0.0116	<b>-0.4115</b>	0.0361	1.0000	0.0391	-0.0790	0.1266	-0.3526
5. Глюкоза glucose	-0.2456	-0.1319	0.0587	0.0391	1.0000	0.0274	-0.1526	0.3761
6. Лейкоциты leukocytes	-0.1072	0.0165	-0.1992	-0.0790	0.0274	1.0000	-0.1850	0.2472
7. Лимфоциты lymphocytes	0.2267	0.0846	-0.0371	0.1266	-0.1526	-0.1850	1.0000	-0.1670
8. Тромбоциты platelets	-0.0270	0.0769	-0.0618	-0.3526	0.3761	0.2472	-0.1670	1.0000

Для остальных исследуемых показателей средняя факторная нагрузка имела меньшее прогностическое значение и составила от 0,42 до 0,62.

По итогу, совокупность лабораторных показателей общего анализа крови, гиперкоагуляции и гипериммунного воспаления более достоверно характеризует прогноз тяжести течения и исхода заболевания.

Таким образом, многолетний опыт изучения новой коронавирусной инфекции позволил определить основные предикторы тяжелых форм заболевания, позволяющие прогнозировать течение и исходы коронавирусной инфек-

ции. Согласно полученным данным, наиболее значимыми критериями, определяющими не-благоприятный исход заболевания, являлась тенденция к дальнейшему увеличению исходно высоких показателей СРБ, ИЛ-6, ферритина, что сочеталось с прогрессированием лимфопении. Наряду с этим, важным прогностическим критерием является Д-димер, уровень которого по данным проведенного исследования увеличивался во 2-й группе больных с летальным исходом в 2,5-3 раза.

Таблица 3

Table 3

## Анализ главных компонент у пациентов до лечения

Principal component analysis of patients before treatment

Показатель Indicator	1	2	3	4
СРБ CRP	-0.295961	0.147877	-0.691136*	0.301391
ИЛ-6 IL-6	0.289234	-0.498986*	0.256975	-0.347175
Д-димер D-dimer	<b>-0.741010**</b>	-0.215326	0.367481	-0.073162
Ферритин Ferritin	-0.208247	0.086157	-0.240312	<b>-0.852925**</b>
Глюкоза Glucose	<b>-0.742548**</b>	-0.050973	0.361463	0.189944
Лейкоциты Leukocytes	0.231825	0.547902*	0.408996	-0.127949
Лимфоциты Lymphocytes	0.299804	<b>-0.777419**</b>	0.064396	0.236044
Тромбоциты Platelets	0.253234	0.452856*	0.385687	0.227927
Общая дисперсия Total variance	1.522841	1.436897	1.187333	1.104318
Доля общей дисперсии Share of total variance	0.190355	0.179612	0.148417	0.138040

Примечания: здесь и далее: \*\* – отмечены нагрузки более 0,7 (сильные); \* – нагрузки 0,45-0,7 (средние).

Notes: here and further: \*\* – loads greater than 0.7 (strong) are noted; \* – loads 0.45-0.7 (average).

Таблица 4

Table 4

## Анализ главных компонент у пациентов в динамике на фоне лечения

Analysis of principal components in patients over time during treatment

Показатель Indicator	1 группа в динамике Group 1 in dynamics				2 группа в динамике Group 2 in dynamics		
	1	2	3	4	1	2	3
СРБ CRP	0.374	-0.068	-0.051	0.622*	-0.2274	0.0297	<b>0.8266**</b>
ИЛ-6 IL6	0.087	<b>-0.755**</b>	-0.236	-0.221	0.3113	<b>-0.7339**</b>	0.2313
Д-Димер D-dimer	0.205	<b>-0.763**</b>	0.066	-0.115	0.4104	-0.3242	-0.4718*
Ферритин Ferritin	0.259	0.050	<b>0.876**</b>	0.103	-0.5243	0.5807*	-0.1035
Глюкоза Glucose	-0.369	-0.123	-0.183	<b>0.721**</b>	0.6198*	0.4638	-0.1600
Лейкоциты Leukocytes	0.543	0.376	-0.646*	-0.078	0.5775	0.2829	0.6190*
Лимфоциты Lymphocytes	<b>-0.797**</b>	-0.253	-0.135	0.099	-0.2284	-0.4252*	0.1242
Тромбоциты Platelets	<b>0.705</b>	-0.306	-0.034	0.243	<b>0.8637**</b>	0.1445	0.0293
Общая дисперсия Total variance	1.821	1.474	1.300	1.054	2.1078	1.4786	1.3952
Доля общей дисперсии Share of total variance	0.228	0.184	0.163	0.132	0.2635	0.1848	0.1744

Проведенный статистический анализ показал, что у пациентов 1-й группы с благоприятным исходом болезни в динамике снижались показатели индикаторов воспаления и тромбообразования. В отличие от пациентов 1-й группы во 2-й группе с летальным исходом констатировано значительное увеличение этих же показателей на фоне прогрессирования клинических проявлений воспалительной реакции и коагулопатических нарушений.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование выполнено с добровольного информированного согласия пациентов, соответствовало «Правилам клинической практики в Российской Федерации», Приказ Министерства здравоохранения от 19.06.2003 г., № 266.

#### ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Юдина С.М. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, окончательное утверждение для публикации рукописи; Киселева В.В. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование; Рогова Ю.А. – сбор материала, анализ полученных данных; Архипова А.В. – анализ полученных данных, подготовка текста; Русанова Т.С. – анализ полученных данных, подготовка текста; Макеева И.Ю. – анализ полученных данных, подготовка текста; Иванова И.А. – анализ полученных данных, подготовка текста; Фесенко К.С. – анализ полученных данных.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):87–93 [Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Burova S.V. New coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2): 87–93 (in Russ.)]. DOI 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93. EDN: MELBOP.
2. Бадалян К.Р., Соловьева Э.Ю. COVID-19: долгосрочные последствия для здоровья. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):993–999 [Badalyan K.R., Sоловьева Э.Ю. COVID-19: long-term health impacts. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):993–999. (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201347. EDN: JKGAQE.
3. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital:

4. Lombardo M.D.M., Foppiani A., Peretti G.M., Mangiavini L., Battezzati A., Bertoli S., Martinelli Boneschi F., Zuccotti G.V. Long-Term Coronavirus Disease 2019 Complications in Inpatients and Outpatients: A One-Year Follow-up Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(8):ofab384. DOI: 10.1093/ofid/ofab384.
5. Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г., Латария Э.Л., Артюшкин С.А., Чижова О.Ю., Русякова И.А., Прокофьева Н.А. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2020;12(2):27–38 [Sayganov S.A., Mazurov V.I., Bakulin I.G., Latariya E.L., Artyushkin S.A., Chizhova O.Yu., Ruslyakova I.A., Prokof'eva N.A., et al. Clinical course, effectiveness of therapy and outcomes of new coronavirus infection: preliminary analysis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(2):27–38 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/mechnikov34932. EDN: LQZNNL.
6. Гудима Г.О., Хайтов Р.М., Кудлай Д.А., Хайтов М.Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. *Иммунология*. 2021;42(3): 198–210 [Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlai D.A., Khaitov M.R. Molecular immunological aspects of diagnosis, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*. 2021;42(3):198–210 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210. EDN: UKOQDZ.
7. Устьянцева И.М., Зинченко М.А., Гусельникова Ю.А., Кулагина Е.А., Алиев А.Р., Агаджанян В.В. SARS-CoV-2. Маркеры воспаления. *Политравма*. 2020;(4):35–43 [Ustyantseva I.M., Zinchenko M.A., Guselnikova Yu.A., Kulagina E.A., Aliev A.R., Agadzhanyan V.V. SARS-CoV-2. Markers of inflammation. *Polytrauma*. 2020;(4):35–43 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/1819-1495-2020-10044. EDN: TGGCOF.
8. Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Вартанян С.А., Никитин Н.А., Евтух Г.Н., Гилялов М.Н., Портнов Г.В., Зубарева А.А. и др. Мукормикоз у больных COVID-19 в России: результаты проспективного многоцентрового исследования. *Журнал инфектологии*. 2022;14(2):116–127 [Khostelidi S.N., Zaytsev V.A., Vartanyan S.A., Nikitin N.A., Evtukh G.N., Gilalov M.N., Portnov G.V., Zubareva A.A., et al. Mucormycosis in patients with COVID-19 in Russia: the results of a prospective multi-center study. *Journal of Infectology*. 2022;14(2): 116–127 (in Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-116-127. EDN: DOHCVF.
9. Abdulamir A.S., Hafidh R.R. The Possible Immunological Pathways for the Variable Immunopathogenesis of COVID-19 Infections among Healthy Adults, Elderly and Children. *Electronic Journal of General Medicine*. 2020;17(4):em202. DOI: 10.29333/ejgm/7850.
10. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S., Volpi S., Lee P.Y., Kernan K.F., Caricchio R., Mahmud S., et al.

- On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7): 1059–1063. DOI 10.1002/art.41285.
11. Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.В., Пономаренко В.А., Борзова Ю.В., Шурпинская О.А., Тараксина А.Е., Гайковая Л.Б. и др. Иммунологические особенности пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания. *Проблемы медицинской микологии.* 2021;23(1):3–13 [Frolova E.V., Filippova L.V., Uchevatkina A.E., Ponomarenko V.A., Borzova Y.V., Shurpitskaya O.A., Taraskina A.E., Gaikovaya L.B., et al. Immunological features of patients with COVID-19 depending on the severity of the disease. *Problems in Medical Mycology.* 2021;23(1):3–13 (in Russ.)]. DOI 10.24412/1999-6780-2021-1-3-13. EDN: JLYVNQ.
12. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.L., Li J., Liu X.H., Zhu C.L. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116–1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188.
13. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., Kucher N., Studt J.D., et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
14. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(4):844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
15. Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection.* 2020;104(3):246–251. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
16. Alserehi H., Wali G., Alshukairi A., Alraddadi B. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infectious Diseases.* 2016;16:105–108. DOI: 10.1186/s12879-016-1437-y.
17. Гусев Д.А., Ващукова М.А., Федуняк И.П. Опыт применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19. *Журнал инфектологии.* 2020;12(3): 28–33 [Gusev D.A., Vashukova M.A., Fedunyak I.P. Experience of using a recombinant humanized monoclonal antibody to the human interleukin-6 receptor in patients with COVID-19. *Journal Infectology.* 2020;12(3):28–33 (in Russ.)]. DOI 10.22625/2072-6732-2020-12-3-28-33. EDN: NHOZHP.
18. Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Галимов Р.Р., Галиева А.Т., Галиева Р.А., Шайхуллина Л.Р., Бурганова А.Н., Гумерова Р.З., и др. Основные критерии определения тактики ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2021;16(1):61–66 [Valishin D.A., Murzabaeva R.T., Galimov R.R., Galieva A.T., Galieva R.A., Shaykhullina L.R., Burganova A.N., Gumerova R.Z., et al. Main criteria for determining the tactics of managing patients with the new coronavirus infection COVID-19. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2021;16(1):61–66 (in Russ.)]. EDN: FOZTMA.
19. Задумина Д.Н., Сквортцов В.В. Изменение гематологических показателей при COVID-19. *Лечащий Врач.* 2022;1(11):30–36 [Zadumina D.N., Skvortsov V.V. Changes in hematological parameters during COVID-19. *Lechaschi Vrach.* 2022;1(11):30–36 (in Russ.)]. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.005. EDN: YSCHZT.
20. Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., Xiao S.Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020;33(6):1007–1014. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x.
21. Верткин А.Л., Шишкова В.Н., Сычева А.С., Кебина А.Л., Носова А.В., Урянская К.А., Газикова Х.М., Завьялов Г.В. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия.* 2020;7(41):68–76 [Vertkin A.L., Shishkova V.N., Sycheva A.S., Kebina A.L., Nosova A.V., Uryanskaya K.A., Gazikova H.M., Zav'yalov G.V. The possibilities of metabolic support in coronavirus infection. *Terapiia.* 2020;7(41):68–76 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2020.7.146-155. EDN: RWWHDO.

Поступила в редакцию 25.06.2024  
Подписана в печать 25.09.2024

**Для цитирования:** Юдина С.М., Киселева В.В., Рогова Ю.А., Архипова А.В., Русанова Т.С., Макеева И.Ю., Иванова И.А., Фесенко К.С. Информативность лабораторных показателей как предикторов течения и исходов коронавирусной инфекции. *Человек и его здоровье.* 2024;27(2):14–22. DOI: 10.21626/vestnik/2024-2/02. EDN: MPMQGM.

## INFORMATIVENESS OF LABORATORY INDICATORS AS PREDICTORS OF THE COURSE AND OUTCOMES OF CORONAVIRUS INFECTION

© Yudina S.M., Kiseleva V.V., Rogova Y.A., Arkhipova A.V., Rusanova T.S., Makeeva I.Y., Ivanova I.A., Fesenko K.S.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

**Objective** – to assess the informativeness of laboratory parameters as predictors of the course and outcomes of coronavirus infection.

**Material and methods.** A retrospective analysis of clinical cases of severe coronavirus infection was carried out in 64 patients who were hospitalized in the intensive care unit of the Kursk Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after N.A. Semashko from January to December 2021. Based on the outcome of the disease (recovery or death), all patients were divided into two groups. The first group with recovery included 37 patients, the second group with death included 27 patients. The study of laboratory parameters was carried out over time upon admission before the start of biological therapy with Olokizumab and on the 10th day of hospital stay. For statistical processing and analysis of relationships, calculations were carried out using parametric (Pearson's correlation coefficient –  $R_{xy}$ ), non-parametric (Spearman's rank correlation coefficient –  $R_s$ ) methods, as well as factor analysis using a correlation matrix. All calculations were carried out using the STATISTICA version 10 software package.

**Results.** Analysis of the study results showed that in patients of the first group, during treatment, there was a decrease in indicators of inflammation and the blood coagulation system, while in the second group there was a negative dynamics of these same indicators, which was combined with the progression of the inflammatory reaction and coagulation factors.

**Conclusion.** Many years of experience in studying the new coronavirus infection have made it possible to identify the main predictors of severe forms of the disease, which make it possible to predict the course and outcomes of Covid-19. According to our data, the most significant criteria determining an unfavorable outcome of the disease was a tendency to increase initially high levels of CRP, IL-6, ferritin, which was combined with the progression of lymphopenia. Also a key prognostic factor is D-dimer, the level of which, according to our study, increased in group 2 by 2.5-3 times.

**Keywords:** new coronavirus infection, Covid-19, olokizumab, inflammatory markers.

**Yudina Svetlana M.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5074-9595. E-mail: udinaSM@kursksmu.net

**Kiseleva Viktoria V.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4138-7673. E-mail: vvkiseleva@icloud.com

**Rogova Yuliya A.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0000-7812-7210. E-mail: rogovaua@kursksmu.net

**Arkhipova Alexandra V.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7331-6255. E-mail: AlexA970@gmail.com

**Rusanova Tatyana S.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2566-798X. E-mail: rusanova.tatiana046@mail.ru

**Makeeva Irina Y.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department at Clinical Immunology, Allergology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7313-083X. E-mail: makeevaiy@kursksmu.net

**Ivanova Inna A.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6487-6795. E-mail: IvanovaIA@kursksmu.net

**Fesenko Kristina S.** – Assistant at the Department of Clinical Immunology, Allergology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9914-4295. E-mail: fesenkok@kursksmu.net

### AUTHORS CONTRIBUTION

Yudina S.M. – work out of the research concept and design, editing, final approval for the manuscript publication; Kiseleva V.V. – work out of the research concept and design, editing; Rogova Y.A. – the material collecting, data analysis; Arkhipova A.V. – analysis of the obtained data, the text preparing; Rusanova T.S. – analysis of the obtained data, the text preparing; Makeeva I.Y. – analysis of the obtained data, the text preparing; Ivanova I.A. – analysis of the obtained data, the text preparing; Fesenko K.S. – analysis of the obtained data.

Received 25.06.2024

Accepted 25.09.2024

**For citation:** Yudina S.M., Kiseleva V.V., Rogova Y.A., Arkhipova A.V., Rusanova T.S., Makeeva I.Y., Ivanova I.A., Fesenko K.S. Informativeness of laboratory indicators as predictors of the course and outcomes of coronavirus infection. *Humans and their health.* 2024;27(2):14–22. DOI: 10.21626/hestnik/2024-2/02. END: MPMQGM.