

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 В РАЗЛИЧНЫЕ ВРЕМЕННЫЕ ПЕРИОДЫ

Гладилин Г.П.¹, Никитина В.В.¹, Иваненко И.Л.¹, Захарова Н.Б.¹, Максимова Л.В.², Павлова Н.Н.², Широкова С.С.¹, Веретенников С.И.¹

¹ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, e-mail: eginda@rambler.ru;

²ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 10», Саратов, e-mail: lpu10gkb@mail.ru

Коронавирусы, ранее циркулирующие на ограниченных территориях, за короткое время стали причиной пандемии. Продолжительная пандемия по мере распространения в человеческой популяции меняла свои характеристики. Коронавирусная инфекция все чаще стала сопровождаться поражением легких у человека и приводить к летальному исходу. У новых штаммов коронавируса повысились быстрота распространения, способность вызывать тяжелые формы заболевания не только у пожилых и ослабленных людей, но и у людей без сопутствующих заболеваний и имеющих в крови антитела после перенесенного ранее COVID-19 или вакцинации. Целью исследования стало проведение сравнительной характеристики статистических данных и биохимических показателей сыворотки крови в зависимости от степени тяжести заболевания больных COVID-19 в разные периоды пандемии. С помощью ROC-анализа оценили диагностическую значимость некоторых биохимических показателей. Установили, что во II периоде увеличилось количество случаев COVID-19 с ростом удельного веса пациентов с бессимптомным течением и легкой степенью тяжести. Также этот период отличается от I периода большим количеством случаев тяжелого течения пневмонии и летальных исходов, связанных с COVID-19. Проведенный ROC-анализ показал, что исследуемые биохимические показатели независимо от периода пандемии не обладают достаточной диагностической эффективностью, следовательно, не могут служить маркерами перехода среднетяжелой формы заболевания в тяжелую.

Ключевые слова: коронавирус, мутация, пандемия, пневмония, биохимические показатели, сравнительная характеристика, диагностическая значимость.

FEATURES OF THE COURSE OF COVID-19 IN DIFFERENT TIME PERIODS

Gladilin G.P.¹, Nikitina V.V.¹, Ivanenko I.L.¹, Zakharova N.B.¹, Maximova L.V.², Pavlova N.N.², Shirokova S.S.¹, Veretennikov S.I.¹

¹FGBOU VO «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia», Saratov, e-mail: eginda@rambler.ru;

²SHI «Saratov State Clinical Hospital № 10», Saratov, e-mail: lpu10gkb@mail.ru

Coronaviruses previously circulating in confined areas have caused the pandemic in a short time. A prolonged pandemic has changed its characteristics as it spreads in the human population. Coronavirus infection has increasingly become accompanied by lung damage in humans and lead to death. New strains of coronavirus have increased the speed of spread, the ability to cause severe forms of the disease not only in the elderly and debilitated people, but also in people without concomitant diseases and having antibodies in their blood after previously suffering COVID-19 or vaccination. The purpose of the study was to conduct a comparative characterization of statistical data and biochemical parameters of blood serum depending on the severity of the disease of patients with COVID-19 in different periods of the pandemic. It was found that in the II period, the number of cases of COVID-19 increased, with an increase in the proportion of patients with asymptomatic course and mild severity. Also, this period differs from I in a large number of cases of severe pneumonia and deaths associated with COVID-19. The ROC analysis showed that the biochemical parameters under study, regardless of the period of the pandemic, do not have sufficient diagnostic effectiveness, therefore, they cannot serve as markers of the transition of the moderate form of the disease to the severe one.

Keywords: coronavirus, mutation, pandemic, pneumonia, biochemical parameters, comparative characteristics, diagnostic significance.

Коронавирусы как возбудители эндемических заболеваний ранее были известны как агенты с низкой патогенностью для людей. С конца 2002 г. по 2004 г. была зарегистрирована новая мутация коронавируса – SARS-CoV, ставшая причиной атипичной пневмонии с тяжелым острым респираторным синдромом более чем у 8000 людей и более 700

установленных случаев летального исхода. В 2012 г. появился коронавирус MERS-CoV, который за 8 лет стал подтвержденным фактором ближневосточного респираторного синдрома у 2500 пациентов, треть из которых скончались. В декабре 2019 г. в Китае произошла вспышка новой коронавирусной инфекции, которая распространилась по всему миру и приобрела характер чрезвычайной ситуации международного значения [1, 2]. В феврале 2020 г. ВОЗ присвоила официальное название новой коронавирусной инфекции – COVID-19 (Coronavirus disease 2019).

За время развития пандемии новый коронавирус неоднократно мутировал, что привело к повышению у вируса таких качеств, как быстрота распространения в популяции и способность вызывать тяжелые формы заболевания не только у пожилых пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями, но и среди молодежи, а также у людей, имеющих в крови антитела после перенесенного ранее COVID-19 или вакцинации [2-4].

Учитывая высокую изменчивость COVID-19 и различную способность мутированных коронавирусов воздействовать на иммунитет человека и вызывать нарушения работы органов и систем организма, необходимо определение уровня лабораторных показателей сыворотки крови, которые имеют тесную взаимосвязь с оценкой развития вторичной бактериальной инфекции, а также характером течения, тяжестью и прогнозом у больных COVID-19 [5, 6].

Цель исследования: оценить характер проявлений COVID-19 и диагностическую значимость биохимических показателей сыворотки крови в зависимости от степени тяжести COVID-19 в различные периоды пандемии по Саратову и Саратовской области.

Материалы и методы исследования. Анализ данных (117 442 человека, инфицированных COVID-19, в возрасте от 18 до 92 лет, средний возраст больных составил $51,0 \pm 5,3$ года, с преобладанием пациентов в возрасте от 43 до 57 лет) проводился по материалам ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Саратовской области». Больные были распределены на две группы в соответствии с периодами пандемии в Саратовской области: I группа – I период с 14.04.2020 по 15.03.2021 гг. (61 817 человек, средний возраст – $55,2 \pm 4,6$ года), II группа – II период с 01.04.2021 по 30.11.2021 гг. (55 625 человек, средний возраст – $46,8 \pm 3,2$ года).

Обследование и лечение всех пациентов проводились согласно протоколу ведения больных COVID-19 (10-я редакция от 15.07.2020 г.) без особенностей. Сравнительный анализ биохимических показателей сыворотки крови проводили по результатам обследования 692 больных (I группа – 349 пациентов, II группа – 343 пациента), находящихся на лечении во временном ковидном госпитале на базе ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 10».

Представленные результаты лабораторного исследования отражают данные на момент

госпитализации больного.

Биохимические исследования сыворотки крови осуществлялись на биохимическом анализаторе «Mindrey BS-800» с использованием наборов фирмы «Диакон – ДС».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладных программ Статистика 6,1 (StatSoft, США, 2003). Для представления качественных данных использовали как абсолютные, так и относительные показатели (доли, %). Для представления количественных данных приводили описательную статистику: среднее (M), стандартное отклонение (σ) при нормальном распределении признака, медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль) в случае распределения величин, отличного от нормального.

Результаты исследования и их обсуждение. За I период пандемии COVID-19 методом ПЦР было выявлено 61 817 инфицированных коронавирусной инфекцией (среднемесячный показатель – 5620), из которых 5,79% имели бессимптомное течение инфекции (БТИ), 47,1% пациентов – симптоматику острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), 42,25% – вирусную пневмонию (ВП), подтвержденную результатами компьютерной томографии, и 4,86% – вирусную пневмонию, сочетанную с острой респираторной инфекцией (ВП+ОРВИ). Среди всех зарегистрированных случаев COVID-19 установлен как причина смерти у 1,82% пациентов.

Анализ данных за II период пандемии показал, что коронавирусная инфекция имела более широкое распространение среди населения, но протекала чаще в виде бессимптомной формы и ОРВИ. Из 55 625 зарегистрированных случаев COVID-19 в этот период (среднемесячный показатель – 6953) БТИ установлена в 7,76% случаев и ОРВИ – в 49,17%. Вирусная пневмония была диагностирована у 37,21% человек, что на 5,04% меньше, чем в I периоде. Однако II период характеризовался увеличением случаев сочетанной патологии ВП+ОРВИ (5,86%) и летальных исходов (2,88%).

Распределение пациентов с COVID-19 по степени тяжести в различные периоды пандемии представлено на рисунке 1.



Рис. 1. Распределение пациентов по степени тяжести заболевания COVID-19, абс. значения

В I периоде пандемии легкую степень заболевания устанавливали в 5,7% случаев, среднетяжелую форму – в 87,4%, тяжелую форму – в 6,9%. Во II периоде пациенты с легкой формой респираторного синдрома выявлялись чаще и составили 8,8% от общего числа подтвержденных случаев COVID-19. Среднетяжелая степень тяжести заболевания диагностирована в 79,5% случаев. Тяжелая форма вирусной пневмонии наблюдалась у 12,7% пациентов, что почти в 2 раза больше по сравнению с предыдущим периодом.

Для уточнения влияния новой коронавирусной инфекции на организм человека в разные периоды пандемии нами проведено биохимическое исследование сыворотки крови пациентов, госпитализированных с пневмонией при COVID-19 (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови у больных с COVID-19

Показатель	Референтные значения, единицы измерения	Среднетяжелая форма заболевания		Тяжелая форма заболевания	
		I группа	II группа	I группа	II группа
Общий белок	66–87, г/л	65,0±12,8	62,2±7,1 (p ¹ >0,05)	58,6±5,2 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)	53,8±8,4 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001) (p ³ <0,001)
Альбумин	35–50, г/л	33,3±4,7 (p ¹ >0,05)	32,7±6,85 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)	29,9±4,3 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001) (p ³ <0,001)	27,3±5,1 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001) (p ³ <0,001)
Креатинин	44–120, мкмоль/л	78,5±12,4	87,5±24,2	174,2±224,4 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001) (p ³ <0,001)	112,8±91,6 (p ² <0,001) (p ³ <0,001)
Мочевина	1,7–8,3, ммоль/л	12,8±18,2 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)	7,8±4,1	19,4±28,7 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001) (p ³ <0,001)	12,1±7,8 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)
ЛДГ	130–250, МЕ/л	279,7±97,5 (p ¹ >0,05)	308,5±163,7 (p ¹ >0,05)	407,7±264,4 (p ¹ >0,05)	512,8±285,1 (p ¹ >0,05)

			(p ² <0,001)	(p ² <0,001) (p ³ <0,001)	(p ² <0,001) (p ³ <0,001)
АЛТ	10–45, МЕ/л	29,3±20,0	36,1±43,4 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)	50,0±32,8 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)	47,5±31,8 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)
АСТ	10–35, МЕ/л	32,7±18,7	33,4±22,9	47,3±25,8 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)	34,4±30,6
Общий билирубин	1,7–20,0, мкмоль/л	8,2±3,8	10,8±5,2	26,9±38,1 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)	13,7±6,4 (p ² <0,001)
Прямой билирубин	0–4,8, мкмоль/л	1,9±0,5	2,6±1,1	8,7±17,9 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)	3,8±2,4 (p ² <0,001)
Ферритин	10–250, мкг/л	338,4±152,1 (p ¹ >0,05)	494,7±210,9 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)	425,05±260,8 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)	563,6±191,1 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001) (p ³ <0,001)
СРБ	0–1, мг/л	18,7±30,2 (p ¹ >0,05)	25,4±22,6 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)	39,3±36,7 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)	56,2±49,4 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001) (p ³ <0,001)
Глюкоза	3,5–5,9, ммоль/л	8,8±5,4 (p ¹ >0,05)	8,1±4,2 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)	8,4±2,1 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)	9,5±4,0 (p ¹ >0,05) (p ² <0,001)
Калий	3,5–5,1, ммоль/л	5,1±1,9	4,8±0,8	4,5±0,8	4,7±1,2
Натрий	135–145, ммоль/л	136,1±1,8	137,6±3,7	137,1±5,6	137,2±3,5

Примечание: результаты представлены в виде средних значений; ± – стандартная ошибка; p¹ – статистическая значимость по отношению к референтным значениям; p² – достоверность при сравнении показателей разных периодов пандемии с одинаковой формой заболевания; p³ – достоверность при сравнении показателей с разными формами заболевания в одном периоде пандемии.

Анализ полученных нами результатов показал, что концентрации общего белка и альбумина в сыворотке крови снижались во всех группах больных, но более значительно – во II группе. Содержание креатинина изменялось только у пациентов с тяжелой формой COVID-19 I периода пандемии. При этом повышение уровня мочевины наблюдалось у пациентов

этого же периода и со среднетяжелой, и с тяжелой степенью тяжести инфекции. Имеются отличия в показателях концентраций ферментов сыворотки крови пациентов разных периодов. Увеличение активности ЛДГ отмечалось у всех пациентов с COVID-19, но более выражено у пациентов I группы как со среднетяжелой, так и с тяжелой формой заболевания. Подъем концентрации АЛТ и АСТ выявлялся преимущественно у пациентов I группы с тяжелой формой заболевания. Уровень общего и прямого билирубина возрастал также у пациентов с COVID-19 только в I периоде при тяжелой форме заболевания. Уровни ферритина и концентрация СРБ в сыворотке крови повышались у всех больных COVID-19, но самые высокие значения регистрировали во II группе, особенно при тяжелой форме инфекции COVID-19. Гипергликемия выявлялась у всех обследуемых больных и не имела существенных различий в разных группах пациентов с коронавирусной инфекцией. Показатели электролитного обмена статистически не отличались от референтных величин в обеих группах.

Исследуемые лабораторные показатели могут обладать различной чувствительностью и специфичностью [7]. Поскольку нельзя ожидать, что какие-либо величины или лабораторные показатели одновременно будут иметь высокую чувствительность и специфичность, необходимо определить, какой показатель является наиболее ценным и необходимым для постановки диагноза и принятия конкретных решений.

Поскольку у пациентов с COVID-19 в разных группах значимые изменения коснулись таких показателей, как альбумин, мочевины, ЛДГ, ферритин, СРБ, глюкоза, то следующим этапом работы была оценка диагностической ценности данных лабораторных показателей методом ROC-анализа. С-реактивный белок является основным лабораторным маркером активности воспалительного процесса. Повышение СРБ коррелирует с тяжестью течения заболевания, поэтому в данной работе на его примере представлен ROC-анализ (рис. 2а, 2б, 2в, 2г).

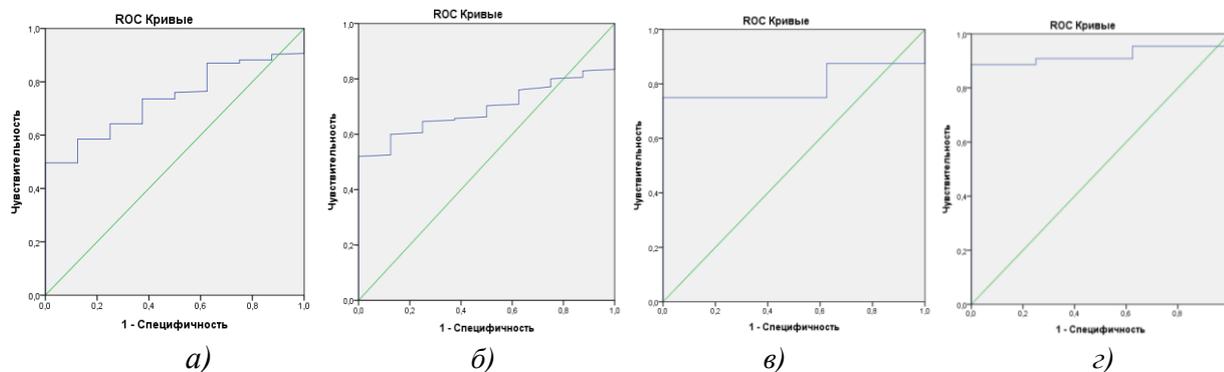


Рис. 2. Оценка диагностической значимости СРБ у больных с разными формами тяжести заболевания COVID-19: а) I группа среднетяжелая форма; б) II группа среднетяжелая форма; в) I группа тяжелая форма; г) II группа тяжелая форма

Полученные данные свидетельствуют о том, что СРБ для диагностики степени тяжести при COVID-19 ни в одной группе не обладал достаточной диагностической эффективностью.

Данное заключение подтверждается тем, что выявленные чувствительность и специфичность СРБ в большинстве имели средние прогностические значения (табл. 2, 3).

Таблица 2

ROC-кривая диагностической эффективности определения уровня СРБ

Показатель	Площадь (AUC)	p	95%-ный доверительный интервал
I группа среднетяжелая форма	0,735±0,54	<0,144	0,628–0,841
II группа среднетяжелая форма	0,690±0,46	<0,111	0,602–0,783
I группа тяжелая форма	0,791±0,95	<0,144	0,612–0,982
II группа тяжелая форма	0,720±0,38	<0,127	0,846–0,995

Таблица 3

Диагностический порог, чувствительность и специфичность СРБ.

Показатель	Величина cutoff (диагностический уровень)	Чувствительность	Специфичность
I группа среднетяжелая форма	3,97 мг/л	91%	10%
II группа среднетяжелая форма	4,52 мг/л	52%	89%
I группа тяжелая форма	6,41 мг/л	75%	80%
II группа тяжелая форма	6,52 мг/л	88%	67%

Кривая и диагональная линии соответствуют «бесполезному» классификатору, т.е. полной неразличимости показателя. Показатель AUC находится в диапазоне 0,69–0,79, что, согласно экспертной шкале AUC, также свидетельствует о средней прогностической силе СРБ (табл. 2).

Предсказательная возможность СРБ в сыворотке крови, в данном случае у больных с COVID-19, оценивается как средняя.

Другие биохимические показатели по результатам ROC-анализа обладали такими же низкими и средними прогностическими качествами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемые биохимические показатели при COVID-19 не обладают достаточной диагностической эффективностью, следовательно, не могут служить маркерами перехода среднетяжелой формы заболевания в тяжелую.

Заключение. В связи с разработкой ко II периоду пандемии расширенного количества диагностических тест-систем увеличилась выявляемость пациентов с бессимптомными формами заболевания и с легкой степенью тяжести COVID-19. II период пандемии, в сравнении с I периодом, характеризовался увеличением общего количества случаев COVID-19, в том числе и среди молодого населения. Этот же период проявил себя ростом случаев пневмонии с тяжелым течением и летальных исходов, связанных с COVID-19.

Изменения биохимического состава сыворотки крови по-разному происходили в разных группах в зависимости от периода пандемии. В I периоде отметили более выраженные, чем во II периоде, повышения креатинина, трансаминаз, показателей азотистого и пигментного обмена. Эти изменения биохимического состава крови позволили при COVID-19 выделить группы риска с сопутствующей патологией. Во II периоде более значимые изменения коснулись показателей белкового обмена, ЛДГ, ферритина и СРБ, что указывает на более высокую активность воспалительного процесса.

Проведенный ROC-анализ показал, что исследуемые биохимические показатели независимо от периода пандемии не обладают достаточной диагностической эффективностью, следовательно, не могут служить маркерами перехода среднетяжелой формы заболевания в тяжелую. Этот факт требует проведения дальнейшего лабораторного поиска для определения «показателя-маркера» с высокой чувствительностью и специфичностью.

Список литературы

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. № 2. С. 87-93. DOI: 20544/2226-6704-2020-10-2-87-93.
2. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. N. Engl. J. Med. 2020. № 8. P. 760-762. DOI: 10.1056/NEJMe2001126.
3. Нурпейсова А.Х., Алимова Л.К., Понежева Ж.Б., Маннанова И.В., Попова К.Н., Бикмухаметова А.И., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Домкина А.М. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у людей молодого возраста // Лечащий Врач. 2021. №3 (24). С. 45-50.

DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.009.

4. Lumley S.F., O'Donnell D., Stoesser N.E., Matthews P.C., Howarth A., Hatch S.B., Marsden B.D., Cox S., James T., Warren F., Peck L.J., Ritter T.G., de Toledo Z., Warren L., Axten D., Cornall R.J., Jones E.Y., Stuart D.I., Screatton G., Ebner D., Hoosdally S., Chand M., Crook D.W., O'Donnell A.M., Conlon C.P., Pouwels K.B., Walker A.S., Peto T.E.A., Hopkins S., Walker T.M., Jeffery K., Eyre D.W. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers N. Engl. J. Med. 2021. № 384(6). P. 533-540. DOI: 10.1056/NEJMoa2034545.
5. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. № 5. С. 237-244. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244.
6. Хирманов В.Н. COVID-19 как системное заболевание // Клиническая фармакология и терапия. 2021. 30(1). С. 5-15. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-5-15.
7. Pikkemaat M., Melander O., P. Hjerpe P., Bengtsson Boström K. Prediction of treatment response in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Skaraborg diabetes register. J. Diabetes Complications. 2017. № 5. P. 854-858. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.02.013.