

Лабораторные нарушения у пациентов с инфекцией COVID-2019

Giuseppe Lippi/ Марио Плебани

Опубликовано: 2020-03-03 J Clin Chem Lab Med / DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>

Ключевые слова: [коронавирус](#); [КОВИД-19](#); [лабораторная медицина](#); [лабораторные исследования](#); [прогноз](#)

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), форма респираторного и системного зооноза, вызванного вирусом, принадлежащим к семейству Coronaviridae, происходящим из города Ухань в Китае, по-прежнему распространяется по всему миру, тем самым принимая драматические черты пандемической чрезвычайной ситуации [1]. Согласно последним статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), болезнь уже охватила все континенты, причем более 80 000 диагностированных случаев заболевания в 34 различных странах и почти 2700 смертей до 26 февраля 2020 года [2]. Несмотря на то, что тяжесть COVID-19, по-видимому, ниже, чем у двух предыдущих коронавирусных заболеваний, т. е. SARS (тяжелый острый респираторный синдром) и MERS (ближневосточный респираторный синдром), длительный инкубационный период и относительно низкая патогенность по сравнению с двумя предыдущими подобными вирусами способствуют поддержанию и усилению вспышки внутри и за пределами Китая.

Хотя клиническая характеристика COVID-19 была широко определена [3], контур наиболее репрезентативных лабораторных отклонений, обнаруженных у пациентов с инфекцией COVID-2019, все еще отсутствует. Ранее было отмечено, что лабораторная медицина играет существенную роль в раннем выявлении, диагностике и лечении многих заболеваний [4]. COVID-2019 не делает исключения из этого правила, в соответствии с которым полимеразная цепная реакция обратной транскрипции в реальном времени (РРТ-ПЦР) позволяет осуществлять прямую идентификацию вируса, в то время как обнаружение антител к COVID-19 с помощью полностью автоматизированных иммунологических анализов является основой серологического надзора [5]. Тем не менее, роль лабораторной диагностики выходит далеко за рамки этиологической диагностики и эпидемиологического мониторинга, так как *in vitro* диагностические тесты обычно используются для оценки тяжести заболевания, для определения прогноза, для наблюдения за пациентами, для лечения и терапевтического мониторинга [6]. Поэтому целью данной статьи является предоставление краткого обзора наиболее частых лабораторных отклонений, встречающихся у пациентов с инфекцией COVID-2019.

Электронный поиск был выполнен в Medline (интерфейс PubMed), Scopus и Web of Science, используя ключевые слова “2019 novel coronavirus” или “2019-nCoV” или “COVID-19” без даты (т. е. до 24 февраля 2020 года) или языковых ограничений. Авторы тщательно изучили название, аннотацию и полный текст (при наличии) всех статей, выявленных в соответствии с этими

критериями поиска, и в конечном итоге отобрали те, которые описывают значительные лабораторные нарушения у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19. Ссылки на идентифицированные документы также были перепроверены для выявления дополнительных исследований.

В целом, 217 статей можно было бы первоначально идентифицировать с использованием наших критериев поиска, 206 из которых были исключены после прочтения заголовка, аннотации или полного текста, поскольку они не сообщали конкретных данных о результатах лабораторных исследований. Таким образом, в итоге было отобрано в общей сложности 11 исследований, восемь из которых сообщили о частоте аномальных результатов лабораторных испытаний [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14]. Одно дополнительное исследование, опубликованное Pan et al. и с участием 21 пациента (71% женщин; возрастной диапазон, 25-63 лет) с нетяжелой COVID-19 инфекцией, где не были четко прописаны показатели пациентов с лабораторной патологией, но только самые частые анализы, в том числе повышенные значения С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и D-димера [15].

Основные характеристики включенных исследований.

Что касается прогностических лабораторных данных, которые могут быть еще более важными для своевременного выявления пациентов с более высоким риском неблагоприятного исхода, то был опубликован интересный доклад Wang et al. ВОЗ изучила поведение шести лабораторных показателей в течение 19 дней госпитализации у 138 пациентов с инфекцией COVID-19 (33 с тяжелым течением заболевания), пять из которых умерли во время пребывания в стационаре [16]. Между пациентами, нуждавшимися в поступлении в отделение интенсивной терапии (ОРИТ), и теми, кто этого не делал, было отмечено несколько значимых различий, особенно в отношении более высокого содержания лейкоцитов (WBC) (1,5 раза), более высокого содержания нейтрофилов (1,7 раза), более низкого содержания лимфоцитов (0,9 раза), а также более высоких значений ЛДГ (2,1 раза), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (1,5 раза), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (1,8 раза), общего билирубина (1,2 раза), креатинина (1,1-кратный), сердечного тропонина I (2,2-кратный), D-димера (2,5-кратный) и прокальцитонина (1,2-кратный). Что касается этого последнего параметра, то доля пациентов с аномальными значениями, поступивших в ОРИТ, была более чем в 3 раза выше, чем у тех, кто этого не сделал (75% против 22%);

Также было сообщено, что умерших людей чаще развивались лимфопения и лейкоцитоз, наряду с аномальными значениями D-димера, азота мочевины крови и креатинина. В исследовании Zhang et al. на основании 140 COVID-19 пациентов (58 с тяжелым течением заболевания) [7], достоверно более высокие значения D-димера (в 2 раза), СРБ (в 1,7 раза) и прокальцитонина (в 2 раза), которые наблюдаются у пациентов с тяжелой формой заболевания по сравнению с пациентами с более

легкой формой. В исследовании, опубликованном Huang et al. вовлечение 140 COVID-19 пациентов (13 с тяжелой болезнью) [8], значимыми предикторами поступления в ОРИТ были лейкоцитоз (увеличение в 2,0 раза у пациентов с ОРИТ), нейтрофилия (увеличение в 4,4 раза), лимфопения (уменьшение в 0,4 раза), протромбиновое время (увеличение в 1,14 раза), D-димер (увеличение в 4,8 раза), альбумин (увеличение в 0,8 раза), АЛТ (увеличение в 1,8 раза), общий билирубин (увеличение в 1,3 раза), ЛДГ (увеличение в 1,4 раза) и прокальцитонин, значения которых были увеличены на 25% среди пациентов, которые были госпитализированы в ОРИТ по сравнению с 0%, которые не были ($P=0,029$). Аналогичные выводы были сделаны в статье, опубликованной Liu et al. ВОЗ обнаружила, что тяжесть заболевания может быть предсказана по лимфопении, нейтрофилии, низким значениям альбумина, а также по повышенным значениям ЛДГ и СРБ [11]. Наконец, Tang et al. под наблюдением находилось 183 пациента с подтвержденной инфекцией COVID-19 (54% женщин; средний возраст-54 года) во время их пребывания в стационаре [17], и обнаружили, что параметры коагуляции чаще нарушались у тех, кто умер ($n=21$), чем у тех, кто выжил. В частности, было обнаружено, что значения РТ, D-димера и продуктов деградации фибрина/фибриногена (FDP) в 1,14, 3,5 и 1,9 раза выше у не выживших, чем у выживших, соответственно. В целом, 71,4% умерших пациентов соответствовали критериям диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) по сравнению только с 0,6% выживших.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствует о том, что многие лабораторные показатели меняются у пациентов с COVID-19, и некоторые из них могут считаться значимыми предикторами неблагоприятных клинических исходов. За исключением исследования Liu et al. среди которых были только дети с легкой формой COVID-19 инфекции, наиболее частыми аномалиями были лимфопения (35-75% случаев), повышенные значения СРБ (75-93% случаев), ЛДГ (27-92% случаев), СОЭ (до 85% случаев) и D-димера (36-43% случаев), а также низкие концентрации сывороточного альбумина (50-98% случаев) и гемоглобина (41-50% случаев).

Особое внимание следует уделить прокальцитониновым и коагуляционным тестам. Первый тест не представляется существенно измененным у пациентов с COVID-19 при поступлении, но прогрессирующее увеличение его значения, по-видимому, отражает худший прогноз. Это не является неожиданным, поскольку уровень прокальцитонина в сыворотке крови обычно нормален у пациентов с вирусными инфекциями (или вирусным сепсисом), в то время как его постепенное увеличение, вероятно, отражает бактериальную суперинфекцию [18], которая может способствовать продвижению клинического течения в сторону неблагоприятного прогрессирования. Измерение других инновационных биомаркеров сепсиса, таких как пресепсин, например, вероятно, помогло бы повысить точность идентификации тяжелых случаев COVID-19, а также улучшить текущий подход, используемый для прогнозирования риска смертности [19]. Что

касается тестов на гемостаз, то данные о том, что лабораторные критерии диагностики ДВС-синдрома присутствуют почти у трех четвертей умерших пациентов, подчеркивают критическую роль этих тестов в этой и других клинических ситуациях [20], тем самым предполагая, что их оценка должна рассматриваться как рутинная часть мониторинга пациентов COVID-19.

Список литературы

1. Perlman S. Еще одно десятилетие, еще один коронавирус. *N Engl J Med* 2020;382:760-2. [CrossrefPubMedGoogle Scholar](#)
2. Всемирная организация здравоохранения. Ситуация с новым коронавирусом (2019-nCoV) сообщает. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Дата обращения: 24 февраля 2020 года.
3. Mattiuzzi C, Lippi G. какие уроки мы должны извлечь из новой вспышки коронавируса 2019 года? *Ann Transl Med* 2020;8: 48. [Web of ScienceCrossrefGoogle Scholar](#)
4. Плебани М., Лапосата М., Липпи г. Манифест для будущих специалистов лабораторной медицины. *Clin Chim Acta* 2019;489: 49-52. [PubMedCrossrefWeb of ScienceGoogle Scholar](#)
5. Липпи г., Плебани м. Новая вспышка коронавируса (2019-nCoV): думайте о неммыслимом и будьте готовы столкнуться с проблемой. *Диагноз (Берл)* 2020 28 Января. doi: 10.1515 / dx-2020-0015. [Epub впереди печати]. [PubMedGoogle Scholar](#)
6. Липпи г., Плебани М. современное и прагматическое определение лабораторной медицины. *Clin Chem Lab Med* 2020 Feb 18. doi: 10.1515 / cclm-2020-0114. [Epub впереди печати]. [PubMedGoogle Scholar](#)
7. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ и др. Клиническая характеристика 140 пациентов, инфицированных ОРВИ-ков-2 в г. Ухань, Китай. *Аллергия* 2020 19 Февраля. doi: 10.1111 / все.14238. [Epub впереди печати]. [PubMedGoogle Scholar](#)
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Клинические особенности пациентов, инфицированных новым коронавирусом 2019 года в Ухане, Китай. *Lancet* 2020;395: 497-506. [CrossrefWeb of ScienceGoogle Scholar](#)
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y и др. Эпидемиологическая и клиническая характеристика 99 случаев новой коронавирусной пневмонии 2019 года в Ухане, Китай: описательное исследование. *Lancet* 2020;395: 507-13. [Web of ScienceCrossrefGoogle Scholar](#)
10. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL и др. Клинические результаты в группе пациентов, инфицированных новым коронавирусом 2019 года (SARS-Cov-2) за пределами города Ухань, Китай: ретроспективная серия наблюдений. *Br Med J* 2020;368: m606. [Web of ScienceGoogle Scholar](#)
11. Liu Y, Yang y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J и др. Клинические и биохимические показатели с 2019 года инфицированных пациентов связаны с вирусными нагрузками и травмой легких. *Sci China Life Sci* 2020 Фев 9. doi: 10.1007 / s11427-020-1643-8-да. [Epub впереди печати]. [PubMedGoogle Scholar](#)
12. Wang XF, Yuan J, Zheng YJ, Chen J, Bao YM, Wang YR и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика 34 детей с новой коронавирусной инфекцией 2019 года в г. Шэньчжэнь. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58: E008. [Google Scholar](#)
13. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J и др. Проведен анализ клинических особенностей 29 пациентов с впервые выявленной коронавирусной пневмонией. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43: E005. [Google Scholar](#)
14. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Клиническая характеристика и внутриутробный потенциал вертикальной передачи инфекции COVID-19 у девяти беременных женщин: ретроспективный обзор медицинской документации. *Ланцет* 12 Февраля 2020 Года. Doi: 10.1016 / S0140-6736(20)30360-3. [Google Scholar](#)
15. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L и др. Временной ход изменений легких на КТ органов грудной клетки во время выздоровления от впервые выявленной коронавирусной (COVID-19) пневмонии. *Radiology* 2020 Feb 13: 200370. doi: 10.1148 / radiol.2020200370. [Epub впереди печати]. [CrossrefGoogle Scholar](#)
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J и др. Клиническая характеристика 138 госпитализированных пациентов с 2019 новыми коронавирусом-инфицированными пневмониями в Ухане, Китай. *J Am Med Assoc* 2020 Feb 7. doi: 10.1001 / jama.2020.1585. [Epub впереди печати]. [Google Scholar](#)

17. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. аномальные параметры свертывания крови ассоциированы с плохим прогнозом у пациентов с новой коронавирусной пневмонией. J Thromb Haemost 2020 Feb 19. doi: 10.1111 / jth.14768. [Epub впереди печати]. [PubMedGoogle Scholar](#)
18. Липпи г. биомаркеры сепсиса: прошлое, настоящее и будущее. Clin Chem Lab Med 2019;57: 1281-3. [PubMedWeb of ScienceCrossrefGoogle Scholar](#)
19. Cervellin G, Schuetz P, Lippi G. к целостному подходу к диагностике сепсиса в отделении неотложной помощи. Adv Clin Chem 2019;92: 201-16. [Web of ScienceCrossrefGoogle Scholar](#)
20. Липпи г, Фавалоро Эдж. Лабораторный гемостаз: от биологии до стенда. Clin Chem Lab Med 2018;56: 1035-45. [PubMedCrossrefWeb of ScienceGoogle Scholar](#)

О статье

Соответствующий автор: проф. Джузеппе Липпи, секция клинической биохимии, кафедра неврологии, биомедицины и движения, Университетская больница Вероны, Пьяццале Л. А. Скуро, 10, 37134 Верона, Италия, тел.: +0039-045-8122970, факс: +0039-045-8124308

Поступило : 2020-02-24

Опубликовано: 2020-03-03

Представлен краткий обзор наиболее частых лабораторных нарушений, встречающихся у пациентов с COVID- 2019. Из 217 статей, найденных при электронном поиске в Medline (интерфейс Pubmed) и Scopus WEb of Science до 24.02.2020, было отобрано 11 исследований, восемь из которых сообщили о частоте аномальных результатов лабораторных анализов. Наиболее частыми отклонениями были: лимфопения (35-75% случаев), повышенное значение СРБ (75-93% случаев), ЛДГ (27-92%) случаев, СОЭ (до 85% случаев) и D-димера (36-43% случаев), а также низкие концентрации сывороточного альбумина (58-98% случаев и гемоглобина (41-50% случаев).