

**И.В. Гребенникова², А.В. Макеева², О.В. Лидохова², В.И. Болотских²,
А.А. Бердников², А.П. Савченко², Ю.В. Блинова²**
**ПОКАЗАТЕЛЬ ЭНТРОПИИ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ
ФОРМУЛЫ КРОВИ ПРИ COVID-19**

¹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. патологической физиологии;

²БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1»

Резюме. Проведена оценка уровня адаптированности организма по интегральным показателям периферической крови 210 больных Covid-19 в возрасте от 25 до 86 лет. Одним из способов интегральной оценки гемограммы является расчет энтропии лейкоцитарной формулы. Изучены значения абсолютной и относительной энтропии лейкоцитарной формулы крови больных коронавирусной инфекцией при поступлении и выписке по сравнению с нормальными (референтными) значениями. Изменение энтропии относительно нормальных значений было оценено нами как дезадаптивное состояние организма. Установлено значимое повышение данных показателей в динамике (при поступлении абсолютная энтропия $1,16 \pm 0,26$ и при выписке $1,30 \pm 0,20$; относительная энтропия $50,11 \pm 11,25\%$ и $56,17 \pm 8,73\%$, соответственно, $p < 0,01$). Выявлена зависимость энтропии лейкоцитарной формулы от скорости оседания эритроцитов ($r = -0,16$, $p < 0,05$). Таким образом, информационная энтропия лейкоцитарной формулы позволяет, наряду с другими лабораторными показателями, применять её в клинической практике в качестве ценной поддержки доступных в настоящее время методов оценки тяжести заболевания Covid-19.

Ключевые слова: энтропия, лейкоцитарная формула крови, Covid-19, информационная энтропия лейкоформулы.

Актуальность. Поиск простых и доступных информативных интегральных критериев оценки динамического гомеостатического равновесия организма и реактивности организма, начавшийся с конца XIX в., продолжается и до настоящего времени [4].

Американский математик Клод Шеннон (Claude E. Shannon, 1948) ввел понятие энтропии в теорию информации [11]. В концептуальном отношении термодинамическая энтропия и энтропия К. Шеннона эквивалентны, несмотря на то что рассчитываются для различного числа степеней свободы. Понятие об энтропии теперь становится в теории информации основным. В биологических и медицинских науках информационный анализ позволяет показать с помощью подобных моделей оптимальное состояние функциональной системы, сформированное адаптационными резервами, а так же дизадаптационные, качественно новые ее состояния. С позиций теории информации представляется возможным выявлять избыточные и скрытые возможности морфо-функциональных систем [6].

Одним из способов интегральной оценки гемограммы является расчет энтропии лейкоцитарной формулы. Обоснование применения данного показателя в клинической практике было сделано М.С. Егоровой и Г.В. Фоминым [5]. Информационная энтропия лейкоформулы, ассоциируется с общим адаптационным процессом. Считается, что возрастание информационной энтропии до определенного уровня является следствием напряженности лейкоцитопоеза и мобилизацией резервов адаптации. В свою очередь, запредельные значения энтропийных параметров

отражают кризисное состояние системы, нарастание процессов дезорганизации и дезадаптации [1].

Для каждого человека в зависимости от состояния здоровья характерно определенное распределение лейкоцитов по группам, которое количественно может быть выражено через энтропию (далее - H) лейкоцитарной формулы и рассчитано в соответствии с соотношением К.Э. Шеннона [11]:

$$H = \sum(a_i/100) \times \log_2(a_i/100), \text{ где}$$

H - энтропия лейкоцитарной формулы крови в отн. ед.;

$i = 1, 2, \dots, p$ - число групп специфических лейкоцитов в формуле крови;

a_i - процентное содержание i -й группы лейкоцитов в формуле крови;

a_1 - содержание нейтрофилов палочкоядерных, %;

a_2 - содержание нейтрофилов сегментоядерных, %;

a_3 - содержание лимфоцитов, %;

a_4 - содержание моноцитов, %;

a_5 - содержание эозинофилов, %;

a_6 - содержание базофилов, %.

В условиях физиологической нормы организм оказывает управляющее и модифицирующее действие на распределение лейкоцитов по 6 группам, поддерживая энтропию в пределах 1,44 - 1,45 отн. ед. При истощении адаптационного потенциала и формировании преморбидных состояний величина энтропии лейкоцитарной формулы меняется [7].

При некоторых патологических состояниях число групп (фракций) лейкоцитов в формуле крови может меняться. Для унификации результатов и исключения зависимости величины энтропии от количества лейкоцитарных фракций рекомендуется рассчитывать относительную энтропию лейкоцитарной формулы:

$$h = H/H_{\max} 100 \%, \text{ где}$$

h - относительная энтропия лейкоцитарной формулы, %;

H - энтропия лейкоцитарной формулы крови в отн. ед.;

H_{\max} - рассчитанная только для имеющихся групп лейкоцитов по формуле:

$$H_{\max} = \log_2 p, \text{ где}$$

p - число групп специфических лейкоцитов в формуле крови [2].

Если в анализе крови представлены все 6 групп лейкоцитов, максимальное значение энтропии лейкоцитарной формулы имеет вид:

$$H_{\max} = \log_2 6 = 2,58 \text{ отн. ед.}$$

Получаемый показатель ΔH отражает меру упорядоченности системы, при этом увеличение показателя свидетельствует о возрастании ее неупорядоченности, что соответствует степени выраженности дисбаланса показателей лейкоцитарной формулы [7].

Пандемия коронавирусного заболевания 2019 года (Covid-19) - это научная, медицинская и социальная проблема. Сложность тяжелого острого респираторного

синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), связана с непредсказуемым клиническим течением заболевания, которое может быстро развиваться, вызывая тяжелые и смертельные осложнения. Идентификация эффективных лабораторных биомаркеров, способных классифицировать пациентов на основе их риска, является обязательным условием для обеспечения своевременного лечения [8].

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 210 пациентов с Covid-19 (91 мужчины и 119 женщин) в возрасте от 25 до 86 лет (средний возраст составил $57,4 \pm 14,3$ лет). Исследование проводили на базе БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» ковидного отделения.

Анализировали следующие показатели: лейкоцитарные: количество лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), относительное содержание нейтрофилов (%), лимфоцитов (%), моноцитов (%), эозинофилов (%), базофилов (%); информационные: относительная и абсолютная энтропия лейкоформулы (h, % и H, отн.ед.); скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (мм/час).

Абсолютную энтропию (H, отн.ед) рассчитывали по формуле Шеннона [11] с учетом 5 элементов системы (пять лейкоцитарных фракций). Относительную энтропию (h,%) вычисляли из абсолютной с учетом того, что максимальная энтропия системы из 5 элементов (5 популяций лейкоцитов) равна 2,32 [1].

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и непараметрической статистики с использованием программы Statistica 10.0. Рассчитывали средние величины и стандартное отклонение показателей. Межгрупповые различия анализировались в зависимости от свойств распределения на основе параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия Мани-Уитни при уровне значимости $p \leq 0,05$. Рассчитывали коэффициенты корреляции по Спирману. Значение p менее 0,05 считали статистически значимым.

Полученные результаты и их обсуждение. Исследование лейкоцитарной формулы имеет большое значение в диагностике большинства инфекционных воспалительных заболеваний, а также для оценки тяжести состояния и эффективности проводимой терапии. В результате действия на организм вируса Covid-19 и развившейся воспалительной реакции (в том числе и интоксикации) в организме могут возникать срывы естественной регуляции и нарушение нормализующих факторов, что проявляется значимыми изменениями энтропии лейкоцитарной формулы. Поэтому данный показатель можно оценивать как меру состояния организма и его контроля над системами, регулирующими уровень соотношения лейкоцитов в организме. Изменение энтропии в сторону уменьшения или увеличения относительно нормальных (референтных) пограничных значений было оценено нами как дезадаптивное состояние организма.

Таблица 1.

Абсолютная и относительная энтропия лейкоцитарной формулы крови у больных с коронавирусной инфекцией

Показатель энтропии	Референтные пограничные значения энтропии	При поступлении	При выписке
H, отн.ед	1,33±0,16	1,16±0,26*	1,30±0,20*
h, %	57,35±6,86	50,11±11,25*	56,17±8,73*

Примечание: *p<0,001.

Наряду с низким уровнем энтропии (см. табл.) при поступлении больных с коронавирусной инфекцией, у 18,1% пациентов наблюдалась значительная лейкопения ($3,1 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$), у 45,0% была выявлена нейтрофилия ($80,1 \pm 6,1\%$), у 24,9% наблюдался моноцитоз ($13,6 \pm 2,4\%$) и у 47% выраженная лимфопения ($12,7 \pm 4,2\%$). Высокая реактивность лейкоцитарной системы на действие повреждающих факторов обусловлена ее ролью в механизмах фагоцитоза и иммунитета. Наиболее общим проявлением стрессорной активации лейкоцитарной системы является лейкоцитоз, сопровождающийся сдвигом в сторону увеличения доли миелоидных клеток, участвующих в фагоцитозе, и снижением количества лимфоцитов, разрушение которых связано вовлечением их белков в реакцию глюконеогенеза [3]. По данным исследователей из Китая [9] сообщалось о лимфопении у 80% взрослых пациентов с Covid-19 в критическом состоянии, и только у 25% пациентов с легкой инфекцией [12]. Эти наблюдения предполагают, что лимфопения может коррелировать с тяжестью инфекции. Аналогичным образом Генри и др. также пришли к выводу в метаанализе 21 исследования с участием 3377 пациентов с Covid-19, что у пациентов с тяжелым и смертельным заболеванием значительно увеличилось количество лейкоцитов и уменьшилось количество лимфоцитов по сравнению с нетяжелым заболеванием и выжившими [13]. В нашем исследовании лейкоцитоз был установлен в 21,9% случаев ($12,4 \pm 4,1 \times 10^9/\text{л}$).

Следует отметить, что количество эозинофилов у всех обследуемых пациентов было в пределах референтных величин. СОЭ у 53,3% превышала допустимые верхние границы нормы более чем в 2 раза ($35,0 \pm 13,8$ мм/час). Многие авторы также сообщили, что скорость оседания эритроцитов и соотношение гранулоцитов/лимфоцитов были положительно связаны с оценкой степени тяжести компьютерной томографии [10].

Оценка уровня энтропии при выписке ($56,17 \pm 8,73\%$) показала её стремление в сторону нормальных значений (от 56 до 67%) [2]. Имелась отрицательная корреляционная связь энтропии с уровнем СОЭ ($r=-0,16$, $p<0,05$). Отмечалось уменьшение лейкопении в 30 раз по сравнению с количеством пациентов при поступлении (выявлена только у одного больного $3,2 \times 10^9/\text{л}$). Кроме того, установлено снижение уровня моноцитов ($12,9 \pm 1,7\%$) и значимое изменение СОЭ ($28,5 \pm 11,8\%$), нормализация уровня лимфоцитов ($24,4 \pm 5,6\%$) по сравнению с их значениями при

госпитализации пациентов. Таким образом, прослеживается взаимосвязь изменения энтропии лейкоцитарной формулы от снижения тяжести заболевания при выписке пациентов.

Выводы. Вероятнее всего, полученные результаты имеют прямую зависимость со снижением интоксикации организма и восстановлением реактивных функций иммунной системы в процессе лечения заболевания. В соответствии с результатами исследования информационная энтропия лейкоцитарной формулы позволяет, наряду с другими лабораторными показателями, применять её в клинической практике в качестве ценной поддержки доступных в настоящее время методов оценки тяжести заболевания Covid-19. Можно предположить, что чем более сложными и насыщенными клиническими и лабораторными данными обладают системы, тем более ясным и конкретным будет энтропийный паттерн болезни.

Литература.

1. Барановская И.Б., Самохина О.Ф., Сысоев И.П. Показатели лейкоцитарного анализа новорожденных первых дней жизни // Поликлиника. №6. 2016. С.34-38.
2. Возможности использования новых интегральных показателей периферической крови человека / В.С. Тихончук [и др.] // Воен.-мед. журн. 1992. № 3. С. 27-31.
3. Горизонтов П.Д., Протасова Т.Н. Система крови как основа резистентности и адаптации организма // Физиол. журн. 1984. № 3. С. 317-321.
4. Изменение гомеостаза организма и исхода туберкулеза при лечении противотуберкулезными препаратами / А.И. Лощакова [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. Т. 20. №3. С. 95-99.
5. Методика энтропийной оценки воздействия магнитных полей на персонал по лейкоцитарным формулам крови. ИБФ МВ СССР. Инв.Б-4587 / М, 1985. 11 с.
6. Мызников И.Л., Марченко В.В., Перминов Д.Г. Методики информационного исследования морфологии белой крови // Здоровье. Медицинская экология. Наука. Материалы конференции, посвященной 50-летию санатория «Жемчужина». 4 (53). 2013. С.21-26.
7. Показатели лейкоцитарного анализа новорожденных первых дней жизни Красников А.С. Способ оценки энтропии лейкоцитарной формулы человека // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2016. Том 6. № 1. С.54-57.
8. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti [et al.] // Crit Rev Clin Lab Science 2020. №57(6). P.389-399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.
9. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X Yang [et al.] // Lancet Respir Med. №8(5). 2020. P. 475–481.
10. C-reactive protein correlates with CT findings and predicts severe COVID-19 early / C.Tan [et al.] // J Med Virol. 2020.
11. Entropy of human leukocyte antigen and killer-cell immunoglobulin-like receptor systems in immune-mediated disorders: A pilot study on multiple sclerosis / M. Melis [et al.] // PLoS ONE 14(12): 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226615>.
12. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen [et al.] // Lancet. №395(10223). 2020. P.507–513.
13. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / B.M.Henry [et al.] // Clin Chem Lab Med. 2020.

Abstract.

**I.V. Grebennikova¹, A.V. Makeeva¹, O.V. Lidokhova¹, V.I. Bolotskikh¹,
A.A. Berdnikov², A.P. Savchenko², Yu.V. Blinova²**

THE LEUKOGRAM ENTROPY IN COVID-19

*I Voronezh State Medical University, dep. Pathological physiology, 2 Voronezh Regional Children's
Clinical Hospital №1*

The assessment of body adaptation level was carried out according to the integral indicators of peripheral blood for 210 Covid-19 patients aged from 25 to 86 years. One of the methods for hemogram integral evaluation is the calculation of human leukogram entropy. The values of absolute and relative leukogram entropy of patients with coronavirus infection at admission and discharge were studied in comparison with normal (reference) values. The change in entropy was assessed as a maladaptive state of the organism. A significant increase in these indicators was found in dynamics (at admission, the absolute entropy was 1.16 ± 0.26 and at discharge 1.30 ± 0.20 ; the relative entropy was $50.11 \pm 11.25\%$ and $56.17 \pm 8.73\%$, respectively, $p < 0.01$). The dependence between leukogram entropy and erythrocyte sedimentation rate ($r = -0.16$, $p < 0.05$) was revealed. Thus, the information leukogram entropy allows, along with other laboratory indicators, to apply it in clinical practice as methods for assessing the severity of Covid-19 disease.

Keywords: entropy, leukocyte blood count, Covid-19, human leukogram entropy

References.

1. Baranovskaya I.B., Samokhina O.F., Sysoev I.P. Indicators of leukocyte analysis of newborns in the first days of life // Polyclinic. No. 6. 2016. P. 34-38.
2. Possibilities of using new integral indicators of human peripheral blood / V.S. Tikhonchuk [et al.] // Military-med. zhurn. 1992. No. 3. P. 27-31.
3. Horizons PD, Protasova T.N. The blood system as the basis of resistance and adaptation of the organism // Fiziol. zhurn. 1984. No. 3. P. 317-321.
4. Changes in the homeostasis of the body and the outcome of tuberculosis during treatment with anti-tuberculosis drugs / A.I. Loshchakova [et al.] // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2018. Vol. 20. No. 3. P. 95-99.
5. Methods of entropy assessment of the impact of magnetic fields on personnel using leukocyte blood counts. IBF MV USSR. Inv.B-4587 / M, 1985. 11 p.
6. Myznikov IL, Marchenko VV, Perminov DG Methods of information research of morphology of white blood // Health. Medical ecology. The science. Materials of the conference dedicated to the 50th anniversary of the Zhemchuzhina sanatorium. 4 (53). 2013. P. 21-26.
7. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti [et al.] // Crit Rev Clin Lab Science 2020. №57 (6). P.389-399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.
8. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X Yang [et al.] // Lancet Respir Med. №8(5). 2020. P. 475–481.
9. C-reactive protein correlates with CT findings and predicts severe COVID-19 early / C.Tan [et al.] // J Med Virol. 2020.
10. Entropy of human leukocyte antigen and killer-cell immunoglobulin-like receptor systems in immune-mediated disorders: A pilot study on multiple sclerosis / M. Melis [et al.] // PLoS ONE 14(12): 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226615>.
11. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen [et al.] // Lancet. №395(10223). 2020. P.507–513.
12. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / B.M.Henry [et al.] // Clin Chem Lab Med. 2020.
13. Indicators of leukocyte analysis of newborns in the first days of life Krasnikov A.S. A method for assessing the entropy of the human leukocyte formula // Bulletin of medical Internet conferences. 2016. Volume 6. No. 1. P.54-57.

Сведения об авторах: Гребенникова Ирина Валерьевна – к.м.н., доц. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ, irina_voronezh@inbox.ru; Makeeva Анна Витальевна – к.б.н., доц.каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ, makeeva81@mail.ru; Лидохова Олеся Владимировна – доц.каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ, lidokhova@rambler.ru; Болотских Владимир Иванович – д.м.н., профессор, зав.каф.патологической физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ; Бердников Андрей Анатольевич – зав.ковидным отд. БУЗ ВО ВОДКБ №1; Савченко Андрей Пантелеевич – к.м.н., зам.гл. врача БУЗ ВО ВОДКБ №1; Блинова Юлия Викторовна – врач-педиатр БУЗ ВО ВОДКБ №1.