

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Авдеева К.С., Щербинина А.Е., Леонович С.В., Зуева Е.В., Гаранина В.Д., Гулятьева Е.П., Ярославская Е.И., Калюжная Е.Н., Горбатенко Е.А., Капустина А.А., Гапон Л.И.

ОЦЕНКА ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ПАРАМЕТРОВ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ SARS-COV-2-АССОЦИИРОВАННУЮ ПНЕВМОНИЮ

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, 625026, Томск, Россия

Исследование особенностей и динамики эритроцитарных параметров общего анализа крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), перенесших SARS-CoV-2-ассоциированную пневмонию, и анализ их ассоциации с отдельными маркерами сосудистой воспалительной реакции при разном объеме поражения легочной ткани может иметь большое клиническое значение. В исследование включены 106 пациентов, перенесших SARS-CoV-2-ассоциированную пневмонию. Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 51 пациент без ССЗ, во вторую группу – 55 пациентов с ССЗ. Пациентам в обеих группах проводилось исследование биообразца крови в момент госпитализации и в точке 3 месяца после выписки из стационара. Оценивали эритроцитарные параметры, из биомаркеров воспаления – концентрацию С-реактивного белка (СРБ), высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и гомоцистеина. Всем пациентам исходно была проведена компьютерная томография органов грудной клетки. Выявлено, что эритроцитарные показатели имели различия по ряду параметров: СОЭ, RDW-SD и RDW-CV, с превышением показателей во 2-й группе. Через 3 месяца после выписки из стационара у пациентов обеих групп значительно повысился уровень HCT, MCV, MCH и снизился уровень MCHC и RDW-CV ($p < 0,001$, соответственно для всех параметров). Концентрация СРБ максимальная на момент госпитализации во 2-й группе, через 3 месяца не достигла референсных значений. В группе с ССЗ уровень СРБ был ассоциирован с повышенными значениями вч-СРБ, гомоцистеина, что свидетельствует о наличии пролонгированного воспалительного сосудистого ответа. В обеих группах, разделенных по объему поражения легких, вошедших в ROC-анализ, коэффициенты $RDW-CV > 13,6$ и лимфоциты/СРБ $< 0,6$ увеличивают вероятность наличия поражения легочной ткани более 50% в 9,3 и 5,9 раз, соответственно. Таким образом, внимательное отношение к уже известным лабораторным параметрам позволяет расширить число индикаторов, влияющих на риск развития осложнений COVID-19, и дает возможность более раннего реагирования на сложную клиническую ситуацию у больных ССЗ.

Ключевые слова: COVID-19; эритроциты; RDW-CV - коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов; С-реактивный белок.

Для цитирования: Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Авдеева К.С., Щербинина А.Е., Леонович С.В., Зуева Е.В., Гаранина В.Д., Гулятьева Е.П., Ярославская Е.И., Калюжная Е.Н., Горбатенко Е.А., Капустина А.А., Гапон Л.И. Оценка эритроцитарных параметров общего анализа крови у пациентов, перенесших SARS-CoV-2-ассоциированную пневмонию. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67 (1): 24-30. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-1-24-30>

Для корреспонденции: Петелина Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии; e-mail: petelina@infarkta.net

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.09.2021

Принята к печати 01.10.2021

Опубликовано 28.01.2022

Petelina T.I., Musikhina N.A., Avdeeva K.S., Shcherbinina A.E., Leonovich S.V., Zueva E.V., Garanina V.D., Gultiaeva E.P., Yaroslavskaya E.I., Kalyuzhnaya E.N., Gorbatenko E.A., Kapustina A.A., Gapon L.I.

ESTIMATION OF ERYTHROCYTE PARAMETERS OF GENERAL BLOOD ANALYSIS IN PATIENTS WITH SARS-COV-2- ASSOCIATED PNEUMONIA

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, 625026, Russia

The study of the features and dynamics of the erythrocyte parameters of general blood analysis in patients with cardiovascular diseases who underwent SARS-CoV-2 associated pneumonia is of great practical importance. That was a prospective study. The study included 106 patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia. All patients were divided into 2 groups. The first group included 51 patients without CVD, the second group included 55 patients with CVD. Patients in both groups underwent laboratory examination of blood samples at the time of hospitalization and 3 months after discharge from the hospital. Parameters of the erythroid series of the general blood test were assessed. Among inflammatory biomarkers, we examined the concentration of C-reactive protein (CRP), high-sensitivity CRP (hs-CRP) and homocysteine. Initially all patients underwent computed tomography of the chest organs. Revealed what indicators of the erythroid series in the groups of patients with and without CVD had significant differences in a number of parameters: ESR; RDW-SD and RDW-CV with significant excess of parameters in group 2. Three months after discharge from the hospital, patients in both groups had a significant increase in HCT, MCV, MCH. There was detected decrease in both groups in MCHC, RDW-CV ($p < 0.001$ for all parameters), ESR level in group 2. At baseline, CRP exceeded reference values in both groups of patients, reaching maximum values in group 2. After 3 months CRP decreased significantly only in group 1. Increased CRP was

associated with elevated hs-CRP in 3 months after discharge and elevated homocysteine levels in both groups, indicating the persistence of prolonged inflammatory vascular reaction in patients after SARS-CoV-2 associated pneumonia, more pronounced in group 2 patients. RDW-CV over 13.6 and lymphocytes / CRP less than 0.6 increase the likelihood of having lung tissue damage over 50% by 9.3 and 5.9 times, respectively. Thus, the data obtained confirm that RDW-CV, the coefficient of variation of erythrocyte distribution width, associated with the parameters of inflammatory response and the lymphocytes / CRP is lung volume marker and of COVID-19 severity. Careful consideration of already known laboratory parameters allows us to expand the number of indicators influencing the risk of COVID-19 complications and enable an earlier response to a difficult situation.

Key words: COVID-19; erythrocyte; standard deviation and coefficient of variation of erythrocyte distribution width; C-reactive protein.

For citation: Petelina T.I., Musikhina N.A., Avdeeva K.S., Shcherbinina A.E., Leonovich S.V., Zueva E.V., Garanina V.D., Gultiaeva E.P., Yaroslavskaia E.I., Kalyuzhnaya E.N., Gorbatenko E.A., Kapustina A.A., Gapon L.I. Estimation of erythrocyte parameters of general blood analysis in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (1): 24-30 (in Russ.). DOI: https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-1-24-30

For correspondence: Petelina Tatiana Ivanovna, MD, Leading Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of the Scientific Department of Clinical Cardiology; e-mail: petelina@infarkta.net

Information about the authors:

Petelina T.I., <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>;
Musikhina N.A., <https://orcid.org/0000-0002-8280-2028>;
Avdeeva K.S., <https://orcid.org/0000-0002-2134-4107>;
Shcherbinina A.E., <https://orcid.org/0000-0002-2056-2217>;
Leonovich S.V., <https://orcid.org/0000-0002-8562-6955>;
Zueva E.V., <https://orcid.org/0000-0002-6108-811X>;
Garanina V.D., <https://orcid.org/0000-0002-9232-5034>;
Gultiaeva E.P., <https://orcid.org/0000-0002-5061-9210>;
Yaroslavskaia E.I., <https://orcid.org/0000-0003-1436-8853>;
Kalyuzhnaya E.N., <https://orcid.org/0000-0003-4212-0433>;
Gorbatenko E.A., <https://orcid.org/0000-0003-3675-1503>;
Kapustina A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0587-0991>;
Gapon L.I., <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 23.09.2021
Accepted 01.10.2021
Published 28.01.2022

Введение. Актуальность проблемы нового инфекционного заболевания COVID-19, вызываемого коронавирусом SARS-CoV-2, по своей значимости и социально-экономическим последствиям приобрела чрезвычайный характер во всем мире. SARS-CoV-2 связываются с функциональными рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2), экспрессия которых установлена как в клетках крови, так и в сосудистой стенке, кардиомиоцитах, что частично объясняет патогенетическую основу возникновения и/или течения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, артериальной гипертензии (АГ), ИБС, миокардитов, нарушения ритма сердцах и др. [1].

По данным ряда исследований к гематологическим маркерам, определяющим группы риска среди пациентов с COVID-19, чаще относят и описывают клетки лейкоцитарного и тромбоцитарного ряда периферической крови. Но следует отметить, что эритроциты, не являясь преобладающей клеткой поражения при COVID-19, также способны оказать влияние на течение и прогноз заболевания [2].

В научных публикациях чаще отмечается, что значения клинических гематологических параметров, таких, как количество эритроцитов, гематокрит или средняя концентрация гемоглобина не меняются [3]. Однако, несмотря на то, что у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, тяжелая анемия при госпитализации встречается редко, концентрация гемоглобина (Hb) имеет тенденцию к прогрессивному снижению в течение

болезни. Развивающаяся при этом гипоксия способна оказывать глубокое влияние на морфологию, реологию и выживаемость эритроцитов, внося свой вклад в сложный патогенез анемии COVID-19 [3 - 5].

Помимо этого, известно, что возбудитель COVID-19 способен напрямую инфицировать клетки-предшественники эритроцитов, влияя, таким образом, на количество эритроцитов, а также их функционирование [6]. Так, эритроциты, выделенные от больных COVID-19, характеризуются изменённым состоянием белкового и углеводного обмена. Прежде всего, эритроциты больных имеют повышенное содержание гликолитических ферментов и продуктов окисления важных внутриклеточных белков: анкирина, спектрина-бета, а также AE1 (Band 3 anion transport protein), корректное функционирование которых необходимо для эффективного газообмена и стабилизации дезоксигемоглобина [7]. Следовательно, при нарушении его функции возможно изменение эффективности процессов газообмена, что проявляется в гипоксии, наблюдаемой как осложнение COVID-19.

Согласно опубликованным данным, в выборке пациентов с COVID-19 повышение уровня СОЭ ассоциировано с уровнем провоспалительных маркеров, TNF α , интерлейкина-6 и, характеризуя степень тяжести воспалительного процесса, связано с уровнем летальности. Интересно, что СОЭ может оставаться высоким на протяжении длительного времени после перенесённого COVID-19. Так, было показано, что уровень СОЭ был повышен на протяжении двух недель после перенесён-

ного COVID-19, взаимосвязан с пониженным уровнем гемоглобина, отражая долгосрочный характер изменения функции эритроцитарных параметров [8].

Из результатов другой экспериментальной работы следует заключить, что при COVID-19 возможно изменение морфологии эритроцитов в виде появления шистоцитов (фрагментированных эритроцитов) и макроцитов (эритроцитов с увеличенным объемом) [9].

В ряде исследований было зарегистрировано изменение ширины распределения эритроцитов (RDW) у пациентов с COVID-19. Отмечено, что увеличение RDW выше значения в 14,5% повышает риск смертности от COVID-19 на 31%. Авторы также установили, что пациенты с повышенным содержанием RDW имели увеличенный риск смертности (в 6,12 раз) в пределах 48 ч после определения положительных значений маркера [10]. Представленные результаты подтверждаются данными положительной корреляционной взаимосвязи повышения RDW со степенью тяжести течения COVID-19 и указывают на потенциальную возможность использования RDW, как крайне динамичного параметра в качестве прогностического маркера тяжести состояния пациента [11]. Авторы другой статьи указывают на потенциальную способность RDW выступать маркером успешности лечения COVID-19 [12].

Таким образом, приведенные результаты научных исследований свидетельствуют о том, что эритроцитарные параметры крови могут закономерно отражать характер течения COVID-19. Однако необходимо помнить и о том, что исходное наличие у пациента с COVID-19 сердечно-сосудистых заболеваний может вызывать изменения параметров крови еще до встречи с инфекцией [13].

Исходя из вышесказанного, видя актуальность оценки роли эритроцитарных параметров в течении заболевания COVID-19, мы определили цель данного исследования: изучить особенности и динамику изменений эритроцитарных параметров крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших SARS-CoV-2-ассоциированную пневмонию, проследив их ассоциацию с отдельными маркерами сосудистой воспалительной реакции при разном объеме поражения легочной ткани.

Материал и методы. Исследование проспективное, соответствующее стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (протокол № 159 от 23.07.20 г.). Перед включением в исследование у каждого из участников исследования было получено письменное информированное согласие об использовании результатов обследования в научных целях.

В данное исследование были включены 106 обследованных на данный момент пациентов из 380, перенесших SARS-CoV-2-ассоциированную пневмонию. Исследование зарегистрировано в базе данных клинических исследований Clinical Trials.gov. Identifier: NCT04501822. Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включили 51 пациента без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), средний возраст $36,65 \pm 13,31$ года. Во 2-ю группу вошли 55 пациентов с ССЗ, средний возраст $56,05 \pm 11,98$ лет. Группы достоверно различались по возрасту, уровню САД, ДАД, ЧСС ($p < 0,001$, соответственно), ИМТ ($p < 0,015$), с более высокими показателями во

2-й группе. В 1-й группе объем поражения легких до 50% был выявлен у 71,7% пациентов, объем поражения легких более 50% – у 28,3% пациентов. Во 2-й группе объем поражения легких до 50% был у 54,7% пациентов, более 50% – у 45,3% пациентов.

Пациентам обеих исследуемых групп проводилось лабораторное исследование биообразца крови в момент госпитализации и в точке 3 месяца после выписки из стационара. Оценивали эритроцитарные параметры общего анализа крови (RBC – число эритроцитов, HGB – концентрация гемоглобина, HCT – гематокрит, MCV – средний объем эритроцита, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW-SD – стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов, RDW-CV – коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов), показатели определяли импедансным методом с технологиями проточной цитометрии на аппарате 5Diff анализатор «Mindrey BC 5800» (Китай); из биомаркеров воспаления исследовали концентрацию С-реактивного белка (СРБ) «Cobas integra plus 400» (Италия), высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) иммуно-турбидиметрическим методом на полуавтоматическом анализаторе открытого типа «Clima MC-15» (Испания) и гомоцистеина на анализаторе «IMMULITE 2000» (Siemens Diagnostics, США). Всем пациентам исходно была проведена компьютерная томография органов грудной клетки. Разделив группы по объему поражения легочной ткани до 50% и более 50%, мы провели сравнительный анализ исследуемых биомаркеров.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21. В зависимости от распределения при сравнении показателей в 2-х независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении, данные представляли, как среднее M и стандартное отклонение (SD), при распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%-75%]. Для поиска параметров, связанных с объемом поражения легких, использовали логистический регрессионный анализ методом пошагового отбора с включением. Парным критерием Стьюдента или критерием Вилкоксона рассчитывали динамику между группами. Качество и эффективность модели оценивали ROC-анализом. Точки разделения показателей крови находили с помощью ROC-кривых. Результаты оценивались как статистически значимые при двухстороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты. На первом этапе работы мы проанализировали эритроцитарные параметры в группах пациентов, перенесших SARS-CoV-2-ассоциированную пневмонию, при отсутствии и с наличием сердечно-сосудистых заболеваний на исходном этапе и через 3 месяца после выписки из стационара (табл. 1).

Из представленных в табл. 1 данных видно, что эритроцитарные показатели в группах пациентов с отсутствием и с наличием сердечно-сосудистых заболеваний имеют различия по ряду параметров. Нами зарегистрирована значимая разница в показателях: СОЭ; стандартного отклонения ширины распределения эритроцитов (RDW-SD) и коэффициента вариации ширины распределения эритроцитов (RDW-CV), с превышением значений во 2-й группе.

RDW – это показатель, с помощью которого определяют наличие в крови разных по объему эритроцитов, то есть область их распределения и диапазон отличия больших и самых маленьких клеток. Оптимально значение коэффициента равно 13%. Повышение коэффициента свидетельствует о том, что клетки сильно различаются по объему и их срок жизни резко сокращен, снижение – о нарушении процесса кровообразования и наличии анемии. Процесс короткой жизни эритроцита приводит к нарастанию количества железа и билирубина в крови с вторичным нарушением функции печени и селезенки.

Через 3 месяца после выписки из стационара у пациентов обеих групп значительно повысился уровень НСТ, MCV, MCH, RDW-SD ($p < 0,001$ для всех групп, соответственно). Также в обеих группах снизился уровень MCHC, значение коэффициента RDW-CV ($p < 0,001$, соответственно) и уровень СОЭ - в 1-й группе на 13%, во 2-й группе на 51%.

Из маркеров воспалительной реакции в данной статье мы рассматривали только показатель концентрации

общего СРБ, высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) и уровень гомоцистеина.

В настоящее время СРБ рассматривается как наиболее чувствительный «эталонный» лабораторный маркер системного воспаления, тканевого повреждения и инфекционной альтерации. Концентрация его в сыворотке крови у больных, как внебольничной, так и ковидной пневмонией, коррелирует с тяжестью заболевания. Параметры вч-СРБ и гомоцистеина являются самыми часто используемыми параметрами синдрома сосудистого воспалительного ответа, уровень которых является диагностическим в определении риска выявляемых сосудистых осложнений у пациентов с ССЗ [13].

СРБ измерялся у всех пациентов на исходной точке и в точке 3 мес после выписки из стационара. На исходном этапе показатель СРБ превышал референсные значения в обеих группах пациентов, достигая максимальных значений во 2-й группе – (11,20 [3,00-25,10] и 31,2 [8,7-67,6] мг/л, $p = 0,004$). Через 3 месяца после выписки показатель СРБ значительно снизился, но с сохранившимся повышен-

Таблица 1

Сравнительная характеристика эритроцитарных параметров в группах пациентов, перенесших SARS-CoV-2-ассоциированную пневмонию, при отсутствии и наличии сердечно-сосудистых заболеваний

Показатели	Период обследования	Группа без ССЗ (n=51)	Группа с ССЗ (n=55)	p
RBC, 10 ¹² /л	Исходно	4,79±0,48	4,69±0,50	0,273
	Через 3 мес	4,68±0,45	4,62±0,44	0,471
	<i>p</i>	0,007	0,211	
HGB, г/л	Исходно	134,60±16,80	135,90±15,90	0,699
	Через 3 мес	134,32±12,79	138,15±13,94	0,283
	<i>p</i>	0,434	0,480	
HCT, %	Исходно	39,90±4,40	40,30±4,30	0,652
	Через 3 мес	42,08±3,87	42,87±4,05	0,310
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	
MCV, фл	Исходно	83,10 [79,06-86,70]	85,00 [82,10-88,60]	0,109
	Через 3 мес	92,00 [88,00-94,00]	93,00 [90,00-96,00]	0,021
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	
СОЭ, мм/ч	Исходно	12,990±5,90	29,30±14,90	0,007
	Через 3 мес	11,38±6,55	14,44±8,73	0,047
	<i>p</i>	0,950	0,176	
MCH, пг	Исходно	28,45 [27,00-29,50]	28,79 [27,80-30,05]	0,074
	Через 3 мес	29,00 [28,00-30,00]	30,00 [28,00-31,00]	0,128
	<i>p</i>	0,001	<0,001	
MCHC, г/дл	Исходно	33,50 [33,10-34,10]	33,80 [33,20-34,30]	0,152
	Через 3 мес	32,00 [31,00-33,00]	32,00 [32,00-33,00]	0,892
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	
RDW-SD, фл	Исходно	39,40 [36,70-40,60]	41,10 [38,80-44,50]	0,002
	Через 3 мес	45,50 [43,20-47,60]	47,30 [45,00-51,20]	<0,001
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	
RDW-CV, %	Исходно	12,90 [12,40-13,30]	13,30 [12,80-14,60]	0,056
	Через 3 мес	12,10 [11,80-12,50]	12,30 [12,00-13,70]	0,018
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	

Примечание. Здесь и в табл. 2: жирным шрифтом выделено: *p* - достоверность различий параметров по горизонтали между группами 1 и 2, по вертикали – внутри группы в динамике исходно и через 3 мес после выписки из стационара.

ным уровнем показателя во 2-й группе пациентов – (0,81 [0,33-2,28] и 1,93 [1,35-3,60] мг/л, $p < 0,001$). Выявленные изменения общего СРБ параллельно ассоциировались с повышенными значениями вч-СРБ, измеренного в точке 3 мес после выписки (1,53[0,61-3,71] и 2,14 [1,12-5,04] мг/л, $p=0,084$), и повышенным уровнем гомоцистеина (16,28±6,49 и 17,59±7,10 мкмоль/л, $p=0,431$) в обеих группах, что свидетельствует о сохранении у пациентов явлений пролонгированной системной и локальной воспалительной сосудистой реакции, более выраженной во 2-й группе пациентов, с имеющейся вероятностью отягощения сердечно-сосудистых проявлений у больных с ишемической болезнью сердца при наличии атеросклеротических бляшек в сосудистых бассейнах.

При разделении пациентов с ССЗ ($n=55$) на группы с поражением легочной ткани до 50% и более 50%, несмотря на зарегистрированное значимое превышение уровня СРБ при поступлении, максимального СРБ (26,70 [9,2-47,9] и 42,80 [4,50-101,6] мг/л, $p=0,163$) и сохраняющийся повышенный уровень вч-СРБ (2,04 [1,22-4,12] и 2,54 [1,02-6,42] мг/л, $p=0,649$) через 3 мес после выписки из стационара в группе с объемом поражения легких более 50%, а также выявленные корреляционные взаимосвязи эритроцитарных параметров с воспалительными маркерами в группах с разным объемом поражения легочной ткани, нам не удалось среди изучаемых лабораторных па-

раметров выявить предикторы, определяющие объем поражения легочной ткани. На данном этапе мы связываем это с недостаточным количеством включенных в исследование пациентов. Поэтому, исключив фактор наличия ССЗ, мы проанализировали лабораторные параметры в общей группе пациентов ($n=106$), разделив их на подгруппы с объемом поражения легких до 50% и более 50%.

Характеристика эритроцитарных параметров крови в зависимости от объема поражения легочной ткани в общей группе пациентов представлена в табл. 2.

Пациенты в представленных группах по клинико-демографическим параметрам значимо различались только по полу (мужчины 56,5% и 32,4%, соответственно группам, $p=0,021$) и наличию ожирения (31,1% и 51,4%, соответственно группам, $p=0,047$).

По представленным в табл. 2 данным видно, что на исходном этапе в группе с объемом поражения легких более 50% значимо повышенным был только коэффициент RDW-CV ($p=0,005$), показатели HGB ($p=0,044$), HCT ($p=0,011$), лимфоциты/СРБ ($p=0,003$) и MCH ($p=0,043$) были значимо высокими в группе с поражением легких до 50%.

Через 3 месяца наблюдения в обеих группах пациентов односторонне и равнозначно изменились параметры: снизились RDW-CV и MCHC; зарегистрирована тенденция к снижению параметра COЭ; повысились

Таблица 2

Сравнительная характеристика эритроцитарных параметров в общей группе пациентов, перенесших SARS-CoV-2-ассоциированную пневмонию, в зависимости от объема поражения легочной ткани

Показатели	Период обследования	Группа до 50% поражения легочной ткани ($n=62$)	Группа более 50% поражения легочной ткани ($n=44$)	p
RBC, $10^{12}/л$	Исходно	4,77±0,51	4,65±0,46	0,206
	Через 3 мес	4,65±0,51	4,63±0,36	0,869
	p	0,003	0,886	
HGB, г/л	Исходно	138,59±13,11	128,69±19,30	0,004
	Через 3 мес	137,34±13,03	131,69±14,79	0,033
	p	0,136	0,133	
LYM/СРБ	Исходно	0,18 [0,07-2,11]	0,06 [0,03-0,43]	0,003
	Через 3 мес	1,45 [0,63-3,53]	0,54 [0,30-1,74]	0,010
	p	0,019	<0,001	
СОЭ, мм/ч	Исходно	19,56±14,59	22,80±9,96	0,668
	Через 3 мес	12,38±9,84	15,22±10,63	0,084
	p	0,477	0,334	
MCHC, г/дл	Исходно	33,80 [33,30-34,20]	33,60 [32,60-34,20]	0,126
	Через 3 мес	32,00 [32,00-33,00]	32,00 [31,00-33,00]	0,248
	p	<0,001	<0,001	
MCV, фл	Исходно	85,25 [82,00-88,40]	83,65 [78,95-86,60]	0,128
	Через 3 мес	93,00 [90,00-96,00]	91,00 [88,00-93,00]	0,016
	p	<0,001	<0,001	
RDW-SD, пг	Исходно	39,8 [37,70-41,20]	40,50 [38,8-42,90]	0,088
	Через 3 мес	46,80 [44,20-49,60]	45,6 [44,60-48,80]	0,450
	p	<0,001	<0,001	
RDW-CV, %	Исходно	12,90 [12,30-13,30]	13,60 [12,80-15,30]	0,005
	Через 3 мес	12,30 [12,10-13,10]	12,30 [12,00-13,70]	0,280
	p	<0,001	<0,001	
MCH, г/дл	Исходно	28,84±2,23	27,45±3,65	0,043
	Через 3 мес	29,77±2,36	28,57±3,07	0,032
	p	<0,001	<0,001	

Примечание. Lym/CRP – коэффициент соотношения лимфоцитов к СРБ.

уровни MCV, MCH, RDW-SD; зарегистрировано значимое снижение показателя RBC в 1-й группе пациентов. Во 2-й группе с поражением объема легких более 50% зарегистрировано значимое повышение коэффициента лимфоциты/СРБ (LYM/СРБ) ($p < 0,001$), который, однако, остался достоверно ниже, чем в 1-й группе.

Для поиска независимых предикторов прогнозирования объема поражения легких у пациентов был использован метод бинарной логистической регрессии. Предварительно с помощью ROC-анализа были найдены пороговые значения исходных показателей, которые помогли представить переменные в бинарном виде и сделать их более удобными для определения вероятного объема поражения легких в клинической практике. Определены следующие пороговые значения, значимо разделяющие группы с разной степенью поражения объема легких: значения max СРБ более 18 мг/л (ОШ 2,78 (95% ДИ 1,161-6,66), $p=0,020$); HGB менее 132 г/л (ОШ 2,95 (95% ДИ 1,25-6,96), $p=0,012$); МСНС менее 33 г/дл (ОШ 3,96 (95% ДИ 1,27-12,29), $p=0,014$); RDW-CV более 13,6 (ОШ 8,30 (95% ДИ 2,73-25,20), $p < 0,001$); LYM/СРБ менее 0,6 (ОШ 5,71 (95% ДИ 1,20-16,35), $p=0,001$). Эти показатели, а также RDW-SD и МСН были взяты в модель логистической регрессии в качестве независимых предикторов. В результате анализа с объемом поражения легких ассоциированы показатели коэффициентов RDW-CV и LYM/СРБ при поступлении в стационар. Результаты логистического регрессионного анализа отражены в табл. 3 и на рисунке.

Значения RDW-CV более 13,6 и LYM/СРБ менее 0,6 увеличивают вероятность наличия поражения легочной ткани более 50% в 9,3 и 5,9 раз, соответственно. Чувствительность и специфичность модели составили 74,4% и 86,7%. Площадь под кривой (AUC) составила 0,84; $p < 0,001$.

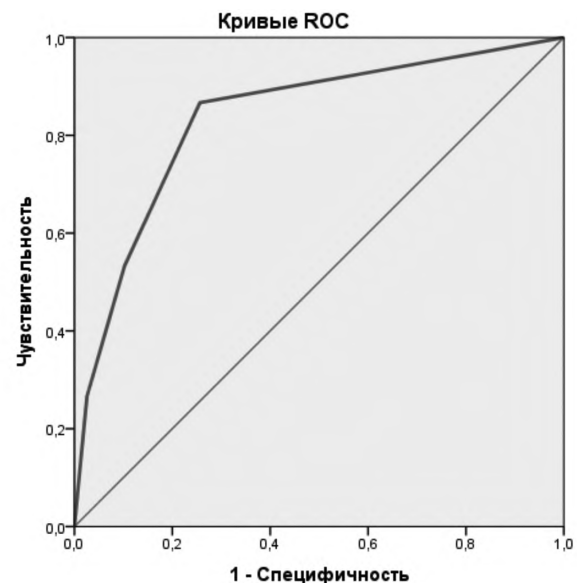
Обсуждение. Сложность состояния, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, связана с непредсказуемым клиническим течением заболевания, которое может быстро развиваться, вызывая тяжелые и смертельные осложнения. Выявление эффективных лабораторных биомаркеров, подчас уже известных, способных классифицировать пациентов по риску осложнений и эффективности терапии, может облегчить поиск предикторов и маркеров в развитии и течении полиорганной патологии у пациентов с тяжелыми осложнениями COVID-19.

Из опубликованных научных материалов известно, что эритроциты при COVID-19 определяют тяжесть гипоксемии и анемии у пациентов с пневмонией, при этом могут изменяться параметры количества эритроцитов, уровня гемоглобина, объема эритроцитов [11, 12]. По отдельным данным к критериям риска серьезных осложнений COVID-19 был отнесен показатель RDW-CV. Этот показатель позволял отслеживать процесс ухудшения или улучшения состояния пациентов,

однако причина ассоциации тяжести состояния пациентов и параметра RDW пока до конца не изучена [10]. Проводимое нами исследование дало возможность оценить отдельные аспекты данного вопроса. Мы провели исследование эритроцитарных параметров исходно и в динамике через 3 мес после выписки из стационара, включая изучение их ассоциации с маркерами воспалительной реакции и объемом поражения легких в группах пациентов с наличием и отсутствием ССЗ, и в общей группе пациентов с разным объемом поражения легких.

В данном исследовании участвовали пациенты, выписанные из моногоспиталя с перенесенной SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией.

По данным нашего исследования, в группе с ССЗ исходно большинство эритроцитарных параметров находилось в пределах референсных значений. Нами была зарегистрирована разница только в показателях СОЭ, RDW-SD и RDW-CV с достоверным превышением их значений в сравнении с группой без ССЗ. Через 3 месяца у пациентов обеих групп значимо однонаправленно повысились уровни HGB, HCT, MCH, и снизился уровень MCHC и RDW-CV. Наши данные согласуются с данными других работ, где уровни отдельных параметров, в частности, гемоглобина, гематокрита и МСНС имели подобную динамику, что свидетельствует о долгосрочном характере нарушения функции эритроцитарных параметров при COVID-19 [3, 4, 8, 14].



Данные ROC-анализа при оценке модели прогнозирования объема поражения легких.

Таблица 3

Результаты логистического регрессионного анализа

Предикторы	В-коэффициент корреляции	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	p	ОШ	95% ДИ для ОШ	
						Нижняя граница	Верхняя граница
RDW-CV при поступлении	2,227	0,730	9,312	0,002	9,275	2,218	38,783
LYM/СРБ при поступлении	1,768	0,688	6,599	0,010	5,857	1,520	22,561
Константа	-3,202	1,082	8,757	0,003	0,041		

Примечание. ОШ – отношение шансов.

Значения RDW-CV и уровень СОЭ в группе больных с ССЗ четко ассоциировались с параметрами СРБ, вч-СРБ и гомоцистеина, что может свидетельствовать о взаимосвязи эритроцитарных показателей со степенью выраженности системного и локального сосудистого воспалительного процесса, демонстрируя наличие потенциала для развития сосудистых осложнений у пациентов с ССЗ. Неразрывная связь СРБ с параметрами лейкоцитарного ряда периферической крови – лимфоцитами – закономерно выделила в общей группе больных COVID-19 сниженный коэффициент их отношения, который вместе с RDW-CV приобрели статус маркеров поражения легочной ткани и степени тяжести заболевания у ассоциированной пневмонией. По данным ROC-анализа, коэффициенты RDW-CV > 13,6 и LYM/СРБ < 0,6 увеличивают вероятность наличия поражения легочной ткани более 50% в 9,3 и 5,9 раз, соответственно.

Естественно, причин для развития дегенеративных изменений эритроцитов в рамках COVID-19 намного больше. К ним могут относиться: нарушение созревания клеток в костном мозге; нарушение структурно-функционального состояния эритроцитарных мембран при изменении липидного и белкового обмена; изменение средней концентрации гемоглобина с увеличением среднего объема эритроцитов; повышение показателя деформируемости эритроцитов, что сопровождается снижением их пассажа через капиллярное русло, обуславливая усугубление нарушения кислородтранспортной функции крови и перфузии тканей с риском образования конгломератов не только в капиллярах, но и в более крупных сосудах, определяя тяжесть легочных и сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 в условиях цитокинового дисбаланса; вторичное поражение функции внутренних органов в условиях тяжелого течения инфекционного процесса и ряд других [15 - 18]. Исследования по выявлению причин долгосрочного характера нарушения функции клеток периферической крови при COVID-19 активно продолжаются.

Заключение. Идентификация эффективных лабораторных биомаркеров, способных классифицировать пациентов на основе риска развития серьезных осложнений, является важным моментом для обеспечения своевременно начатой терапии пациентов. Углубленное исследование и внимательное отношение к уже известным лабораторным параметрам, в частности, эритроцитарным, может позволить расширить число индикаторов, влияющих на вероятный риск развития осложнений COVID-19, и дать возможность более раннего реагирования при сложных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-16 см. REFERENCES)

17. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 469–76. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200939.
18. Карякин Н.Н., Костина О.В., Галова Е.А., Поповичева А.Н., Соснина Л.Н., Преснякова В.М. и др. Нарушения реологических свойств эритроцитов у пациентов с COVID-19. *Медицинский альманах*. 2020; 3:64-9.

REFERENCES

1. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J.M., Masoumi A. et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020; 141 (20): 1648-55.
2. Ansovini R., Compagnucci L. The Hypothetical Role of Erythrocytes in COVID-19: Immediate Clinical Therapy. *Journal of Bio-*

- medical and Environmental Sciences*. 2020 Jul 02; 1(3): 048-050. DOI: 10.37871/jels1119, Article ID: JELS1119.
3. Lu G., Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clinica Chimica Acta*. 2020 Sep; 508: 98-102. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.034. Epub 2020 May 13. PMID: 32405079; PMCID: PMC7217800.
4. Berzuini A., Bianco C., Migliorini A.C., Maggioni M., Valenti L., Prati D. Red blood cell morphology in patients with COVID-19-related anaemia. *Blood Transfususion*. 2021 Jan.; 19(1): 34-6. DOI: 10.2450/2020.0242-20. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32955421; PMCID: PMC7850925.
5. Renoux C., Fort R., Nader E., Boisson C., Joly P., Stauffer E. et al. Impact of COVID-19 on red blood cell rheology. *British Journal of Haematology*. 2021 Feb; 192 (4): e108-e111. DOI: 10.1111/bjh.17306. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33410504.
6. Huerga Encabo H., Grey W., Garcia-Albornoz M., Wood H. Human Erythroid Progenitors Are Directly Infected by SARS-CoV-2: Implications for Emerging Erythropoiesis in Severe COVID-19 Patients. *Stem Cell Reports*. 2021 Mar 9; 16 (3): 428-36. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.02.001. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33581053; PMCID: PMC7862909.
7. Djakpo D.K., Wang Z., Zhang R., Chen X., Chen P., Antoine MMLK. Blood routine test in mild and common 2019 coronavirus (COVID-19) patients. *Bioscience Reports*. 2020 Aug 28; 40 (8): BSR20200817. DOI: 10.1042/BSR20200817. PMID: 32725148; PMCID: PMC7414516.
8. Thomas T., Stefanoni D., Dzieciatkowska M., Issaian A., Nemkov N., Hill R.C. et al. Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients. *Journal of Proteome Research*. 2020 19 (11), 4455-69. DOI:10.1021/acs.jproteome.0c00606.
9. Ji P., Zhu J., Zhong Z., Li H., Pang J., Li B. et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 20; 99 (47): e23315. DOI: 10.1097/MD.00000000000023315. PMID: 33217868; PMCID: PMC7676531.
10. Seddigh-Shamsi M., Nabavi Mahali S., Mozdourian M., Allahyari A., Saeedian N., Emadzade M. et al. Investigation of hematological parameters related to the severity of COVID-19 disease in Mashhad, Iran. *Immunopathologia Persa*. 2021; 7 (2): e19. DOI:10.34172/ipp.2021.19.
11. Foy B.H., Carlson J.C., Reinertsen E., Padros IValles R., Pallares Lopez R., Palangues-Tost E. et al. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw. Open*. 2020 Sep. 1; 3 (9): e2022058. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22058. PMID: 32965501; PMCID: PMC7512057.
12. Pan Y., Ye G., Zeng X., Liu G., Zeng X., Jiang X. et al. Can routine laboratory tests discriminate SARS-CoV-2-infected pneumonia from other causes of community-acquired pneumonia? *Clinical and Translation Medicine*. 2020 Jan; 10 (1): 161-8. DOI: 10.1002/ctm2.23. PMID: 32508038; PMCID: PMC7274074.
13. Petelina T.I., Musikhina N.A., Gapon L.I., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A., Emeneva I.V. Specific parameters of lipid spectrum and markers of vascular inflammation in patients with stable angina and significant coronary artery stenosis with or without diabetes mellitus type 2. A prospective follow-up after angioplasty. *Integrative Obesity and Diabetes*. 2017; 3 (2): 1-8.
14. Khakwani M., Horgan C., Ewing J. COVID-19-associated oxidative damage to red blood cells. *British Journal of Haematology*. 2021 May; 193 (3): 481. DOI: 10.1111/bjh.17317. Epub 2021 Jan. 11. PMID: 33427300; PMCID: PMC8013448.
15. Lam L.M., Murphy S.J., Kuri-Cervantes L., Weisman A.R. et al. Erythrocytes Reveal Complement Activation in Patients with COVID-19. *MedRxiv* [Preprint]. 2020 May 22:2020.05.20.20104398. DOI: 10.1101/2020.05.20.20104398. PMID: 32511554; PMCID: PMC7274235.
16. Ghahramani S., Tabrizi R., Lankarani K.B. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research*. 2020 Aug 3; 25 (1): 30. DOI: 10.1186/s40001-020-00432-3. PMID: 32746929; PMCID: PMC7396942.
17. Buryachkovskaya L.I., Melkumyants A.M., Lomakin N.V., Antonova O.A., Ermishkin V.V. Damage to the vascular endothelium and erythrocytes in patients with COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 469-76. DOI: 10.26442 / 20751753.2021.6.200939. (in Russian)
18. Karyakin N.N., Kostina O.V., Galova Ye.A., Popovicheva A.N., Sosnina L.N., Presnyakova V.M. et al. Rheological disorders of erythrocytes in patients with COVID-19. *Meditsinskiy al'manakh*. 2020; 3: 64-9. (in Russian)