

А. В. Полянская, П. А. Литвинова, В. М. Сиденко,
О. А. Паторская

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены результаты исследования изменений показателей общего, биохимического анализов крови и отдельных показателей коагулограммы у пациентов с пневмонией COVID-19, находившихся в условиях стационара. Авторы выявили, что у пациентов с пневмонией COVID-19 отмечались лейкопения, ускорение СОЭ, тромбоцитопения, лимфопения, нейтрофилия, которые чаще наблюдались у пациентов с поражением 25 % и более ткани легких. Лейкоцитоз был только у 3 (3,7 %) пациентов и только при тяжелом поражении легких. Повышение уровня в плазме крови Д-димера, фибриногена, прокальцитонина, лактатдегидрогеназы, возрастание значения протромбинового индекса, снижение уровня альбумина плазмы крови выявлялось только при поражении 50 % и более ткани легких. Также отмечалось возрастание у обследованных пациентов уровня в плазме крови креатинина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, С-реактивного протеина. Возможность стратификации риска и оценки необходимости госпитализации пациентов с COVID-19 пневмонией, определения тяжести течения вирусной интерстициальной SARS-CoV-2 пневмонии, оценки эффективности назначенной терапии и ее коррективы с помощью лабораторных предикторов является актуальным в том числе и для снижения риска развития постинфекционных осложнений, предупреждения возможного летального исхода.

Ключевые слова: лабораторные показатели, коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, интерстициальная пневмония, общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма.

A. V. Polyanskaya, P. A. Litvinova, V. M. Sidenko, O. A. Patorskaya

FEATURES OF LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH PNEUMONIA CAUSED BY COVID-19 INFECTION

The article presents the results of a study of changes in the indicators of general, biochemical blood tests and individual coagulogram parameters in patients with COVID-19 pneumonia who were in hospital. The authors found that patients with COVID-19 pneumonia had leukopenia, accelerated ESR, thrombocytopenia, lymphopenia, neutrophilia, which were more often observed in patients with lesions of 25 % or more of lung tissue. Leukocytosis was only in 3 (3.7 %) patients and only in severe lung damage. An increase in the plasma level of D-dimer, fibrinogen, procalcitonin, lactate dehydrogenase, an increase in the value of the prothrombin index, a decrease in the level of plasma albumin was detected only with a lesion of 50 % or more of lung tissue. There was also an increase in the plasma levels of creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatine phosphokinase, and C-reactive protein in the examined patients. The possibility of risk stratification and assessment of the need for hospitalization of patients with COVID-19 pneumonia, determination of the severity of the course of viral interstitial SARS-CoV-2 pneumonia, evaluation of the effectiveness of prescribed therapy and its correction using laboratory predictors is relevant, among other things, to reduce the risk of post-infectious complications, prevention of possible death.

Key words: laboratory parameters, coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, interstitial pneumonia, general blood test, biochemical blood test, coagulogram.

Коронавирусы (Coronaviridae) – семейство РНК-содержащих вирусов, включающее 43 вида, объединённых в два подсемейства, и способное инфицировать как птиц, земноводных, так и млекопитающих [1]. Название вируса связано с его строением: шиповидные отростки – «корона» вируса, сформированы главным поверхностным белком Spike Glycoprotein и напоминают солнечную корону [1]. До момента объявления Всемирной организацией здравоохранения пандемии COVID-19 11 марта 2020 года были зарегистрированы и другие эпидемии атипичных пневмоний: эпидемия атипичной пневмонии, вызванная коронавирусом SARS-CoV, за период которой в 37 странах зарегистрировано более 8000 случаев, из них 774 со смертельным исходом (с 2004 г. новых случаев не зарегистрировано) [2]; коронавирус MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS), который циркулирует по настоящее время (до 2020 г. зарегистрировано 866 летальных исходов) [2]. Однако наиболее высокий уровень заболеваемости и летальности среди коронавирусов принадлежит SARS-CoV-2 – штамму, выделенному в Ухане в декабре 2019 года. Входными воротами SARS-CoV-2 являются эпителий дыхательных путей, эпителиоциты желудка, кишечника. Основной морфологический субстрат SARS-CoV-2 – диффузное альвеолярное повреждение с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла и, у ряда пациентов, различных органов и систем [3]. SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ-2), – это клетки пищевода, подвздошной кишки, мочевого пузыря, почек, дыхательной, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем [2, 3]. Трансмембранная сериновая протеаза типа 2 способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. До 80 % случаев новой коронавирусной инфекции характеризуются нетяжелым течением, без развития пневмонии. COVID-19-ассоциированные интерстициальные пневмонии развиваются примерно в 20 %. Термин вирусной или интерстициальной пневмонии отражает развитие именно диффузного альвеолярного повреждения. Равно как и тяжелое диффузное альвеолярное повреждение является синонимом клинического понятия «острый респираторный дистресс-синдром» [3]. Спектр клинических проявлений пневмонии при инфекции COVID-19 крайне широк – от бессимптомных до тяжелых форм с высоким риском летального исхода. Длительность и тяжесть течения заболевания, его осложнения зависят от многих факторов: объема поражения легких, сопутствующих заболеваний, своевременности оказания медицинской помощи. Изменение показателей общего и биохимического анализов плазмы крови, коагулограммы при инфекции COVID-19 интенсивно изучаются. Единовременная оценка и определение в динамике

лабораторных показателей плазмы крови у пациентов с пневмонией SARS-CoV-2 являются значимыми для стратификации риска, диагностики, дифференциальной диагностики заболевания и определения тяжести течения вирусной интерстициальной SARS-CoV-2 пневмонии, а также при назначении терапии и ее дальнейшей корректировке, оценке необходимости госпитализации пациента.

Цель работы – оценка изменений лабораторных показателей плазмы крови у пациентов с пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19.

Материал и методы

Был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов, находившихся на лечении в учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска в период с марта 2020 года по январь 2021 года. В исследование вошли амбулаторные карты 81 пациента, из них 52 (64,2 %) были женщины и 29 (35,8 %) – мужчины (рисунок 1).

Возраст пациентов колебался от 42 до 68 лет и, в среднем, составил 57 ± 8 лет. У всех включенных в исследование пациентов была лабораторно подтверждена коронавирусная инфекция (U07.1) и выявлена вирусная пневмония (J12.8) при компьютерной томографии органов грудной клетки. При поступлении пациентов в стационар оценивались данные общего анализа крови, уровни в плазме крови D-димера, фибриногена, прокальцитонина, креатинина, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), альбумина, С-реактивного протеина (СРП), значение протромбинового индекса (ПТИ). Критерии исключения: наличие у пациента в анамнезе ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, сахарного диабета, хронической болезни почек, анемии, хронических заболеваний легких, хронического гепатита, онкологических заболеваний. Для обработки полученных данных использовалась программа Microsoft Office Excel 2010.

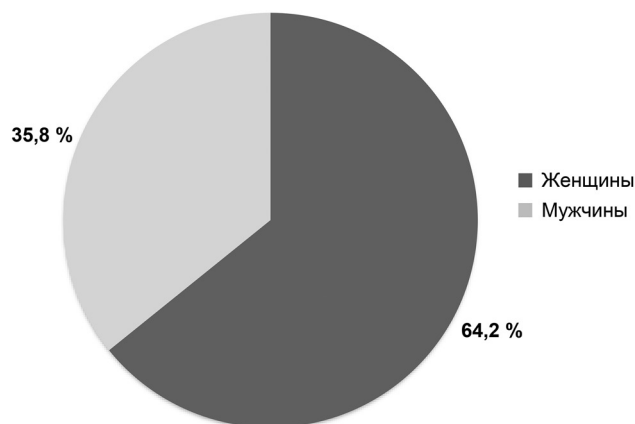


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от пола

Анализ полученных результатов

Из 81 пациента, вошедших в исследование, у 38 (47 %) выраженность патологических изменений в легких составила менее 25 % (группа КТ1), у 33 (40,7 %) пациентов – 25–50 % (группа КТ2) и у 10 (12,3 %) пациентов – более 50 % (группа КТ3) (рисунок 2).

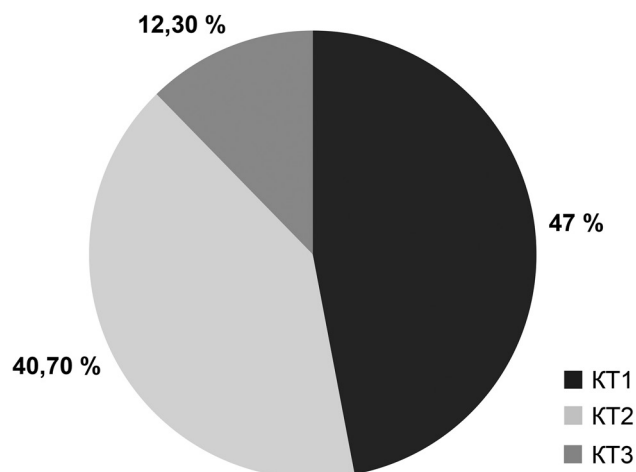


Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от объема поражения легких

Уровень гемоглобина и количество эритроцитов у всех пациентов были в норме. Лейкопения при пневмонии COVID-19 наблюдалась у 55 (67,9 %) пациентов, лейкоцитоз – у 3 (3,7 %) пациентов. Лейкопения отмечена во всех трех группах пациентов (независимо от степени поражения легочной ткани) (рисунок 3). Ее развитие может быть связано с аутоиммунными процессами при пневмонии COVID-19. Лейкопения нарушает двигательную активность нейтрофилов и их выход из костного мозга (состояние, подобное синдрому «ленивых лейкоцитов») [4]. Лейкоцитоз был обнаружен только у пациентов группы КТ3 (у 3 человек – 30 %), что, предположительно, может быть связано с присоединением бактериальной суперинфекции у этого контингента пациентов (рисунок 3).

Тромбоцитопения наблюдалась у 26 (32 %) пациентов, самой частой была в группе КТ3 – в 70 % случаев (рисунок 4).

Эозинофилия наблюдалась у 4 (4,9 %) пациентов и была выявлена только в группе КТ3, что отражает процесс сенсибилизации организма при инфекции COVID-19. Лимфопения отмечалась у 22 (27,2 %) пациентов, нейтрофилия – у 19 (23,5 %), и эти изменения общего анализа крови встречались только в группах КТ2 и КТ3, причем в группе КТ3 – в 90 % случаях (рисунок 5).

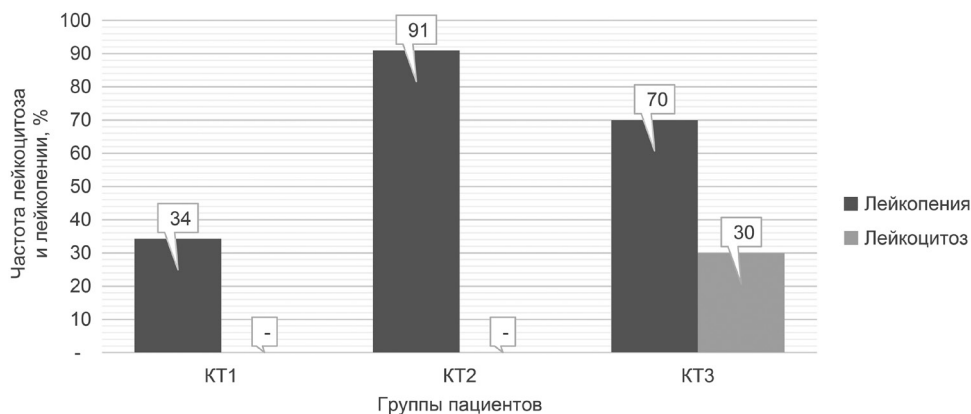


Рисунок 3. Частота лейкопении и лейкоцитоза у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

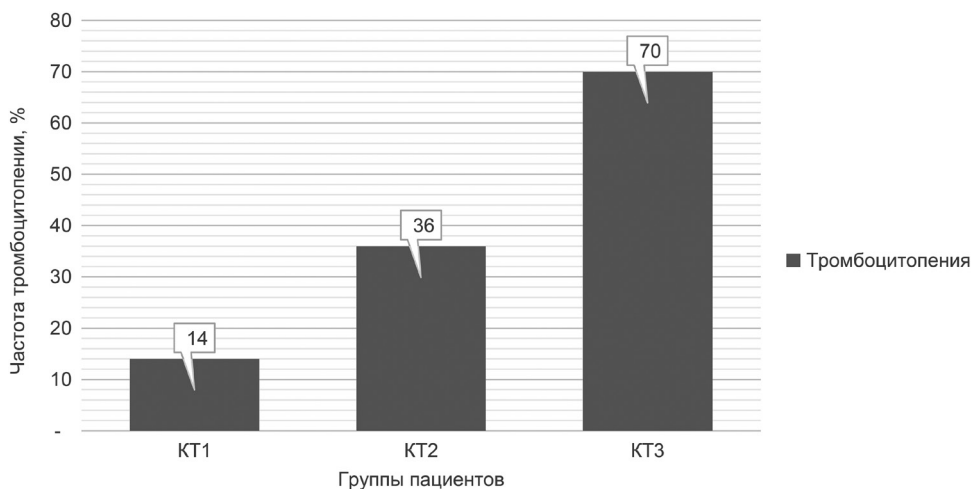


Рисунок 4. Частота тромбоцитопении у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

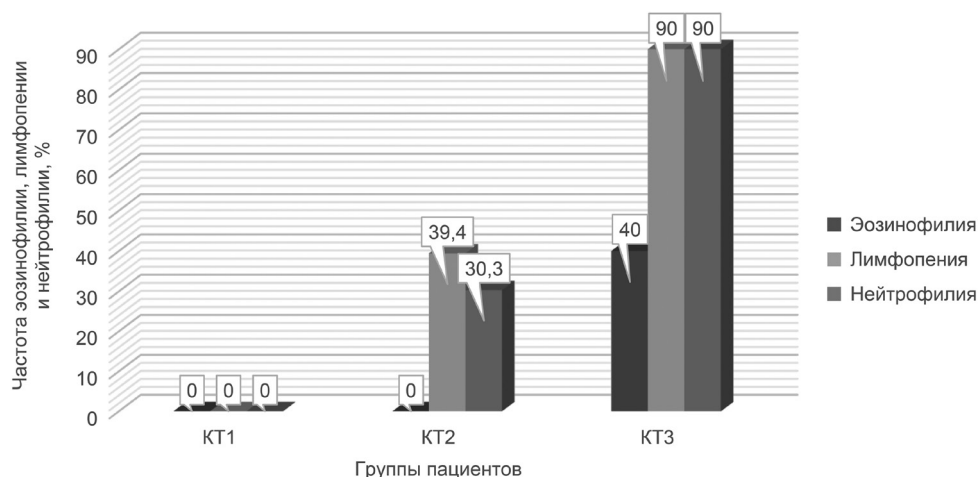
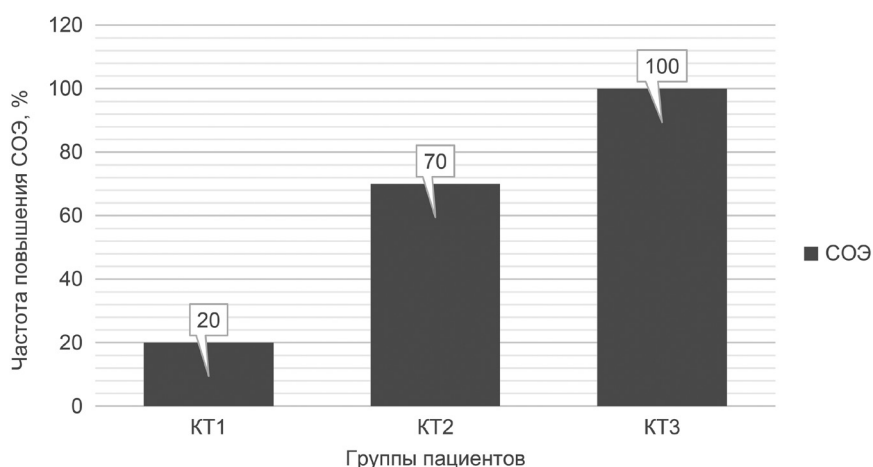


Рисунок 5. Частота эозинофилии, лимфопении и нейтрофилии у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

Рисунок 6. Частота повышения СО₂ у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

Предположительно механизмы возникновения лимфопении и нейтрофилии обусловлены прямым цитотоксическим действием вируса (связанное с АПФ2-зависимым или независимым его проникновением в лимфоциты), последующим апоптозом лимфоцитов и ингибирующим действием повышенного уровня лактата в тканях на пролиферацию лимфоцитов [4, 5]. Также при COVID-19 наблюдается повсеместное разрушение лимфоидных тканей и атрофия селезенки [3]. Таким образом, прослеживается взаимосвязь увеличения числа нейтрофилов, эозинофилов и снижения числа лимфоцитов и процента поражения легких у пациентов с COVID-19 пневмонией.

Повышение СО₂ встречалось у 41 (50,6 %) пациента, было отмечено во всех группах, но в 100 % случаев – в группе KT3 (рисунок 6).

Повышение в плазме крови уровня Д-димера наблюдалось у 25 (30,8 %) пациентов, причем только в группах KT2 и KT3, а в группе KT3 – в 10 (100 %) случаях. Повышение уровня ЛДГ выявлялось у 11 (13,6 %) пациентов, уровня прокальцитонина – у 10 (8,1 %) пациентов, оба показателя были выше нормы только в группах KT2 и KT3 (рисунок 7).

Одновременное повышение ЛДГ и Д-димера в группах KT2 и KT3 может быть маркером тяжелого тече-

ния заболевания [6, 7]. Повышение уровня Д-димера у 100 % пациентов в группе KT3 указывает на высокую вероятность развития у этого контингента пациентов тромбозов [7]. Возрастание Д-димера в 3–4 раза более возрастной нормы, согласно литературным данным, имеет клиническое значение – требует госпитализации в стационар, даже при отсутствии других симптомов инфекции [4, 8]. В диагностике и прогнозе течения сепсиса как осложнения инфекции имеет значение уровень прокальцитонина: менее 0,5 мкг/л – низкий риск бактериальной коинфекции и неблагоприятного исхода; более 0,5 мкг/л – пациенты с высоким риском, вероятно бактериальная коинфекция. Анализ плазмы крови на прокальцитонин плазмы крови при поступлении является дополнительной информацией для ранней оценки риска и исключения бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19 [8]. Отслеживание динамики ЛДГ может помочь предсказать критические состояния и способствовать своевременному оказанию интенсивной терапии.

Повышение уровня фибриногена наблюдалось у 16 (19,8 %) пациентов, повышение уровня ПТИ – также у 16 (19,8 %) пациентов. Повышение уровня фибриногена и значения ПТИ наблюдалось только

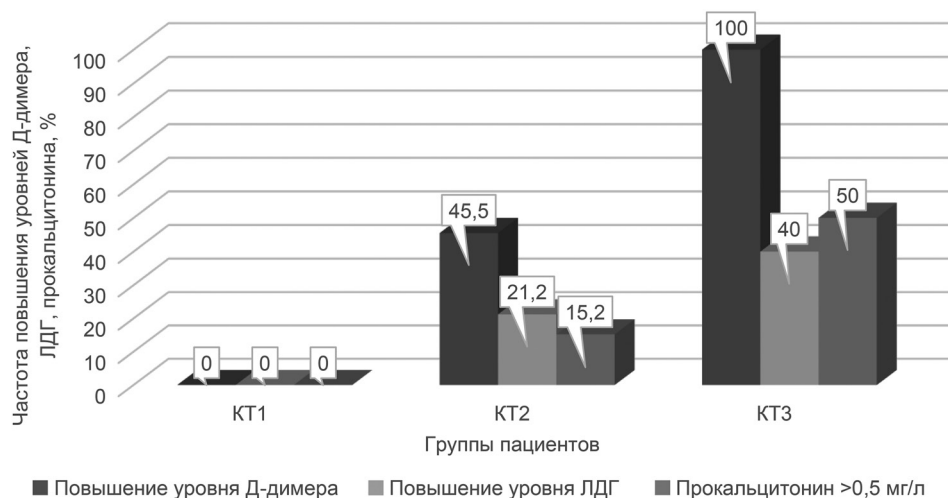


Рисунок 7. Частота повышения уровней Д-димеров, ЛДГ и прокальцитонина в плазме крови у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

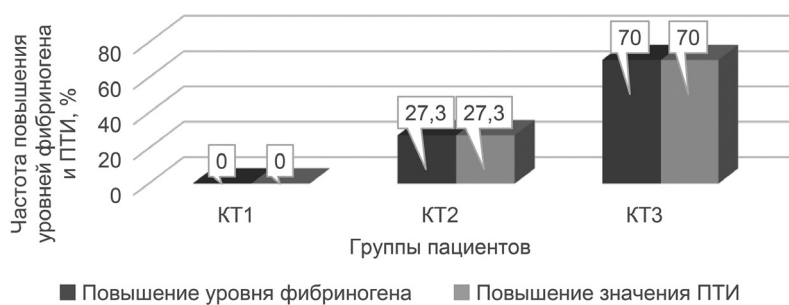


Рисунок 8. Частота повышения в плазме крови уровня фибриногена и значения ПТИ у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

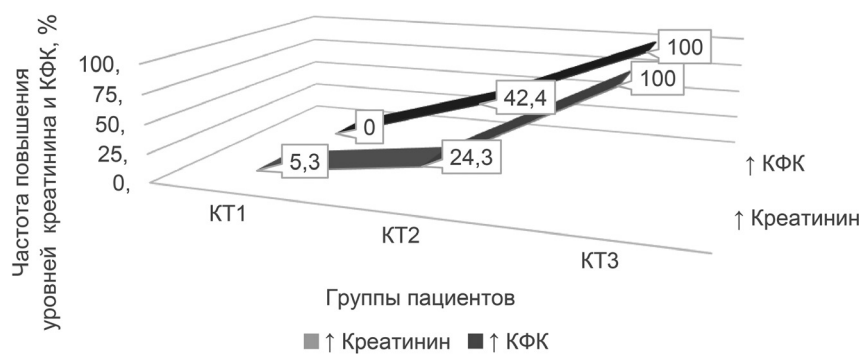


Рисунок 9. Частота повышения в плазме крови уровня креатинина и КФК у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

в группах KT2 и KT3 и в 2,6 раза чаще встречалось в группе KT3 по сравнению с группой KT2 (рисунок 8).

Механизм гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, предположительно, связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией и индукцией агрегации тромбоцитов (эндотелий несет на себе рецепторы АПФ-2 и является мишенью для вируса SARS-COV-2) [3, 9]. Увеличение ПТИ, особенно при тяжелом течении, и увеличение уровня фибриногена имеют клиническое значение в качестве маркера при клинической оценке ситуации и диагностике ДВС-синдрома [10]. Поражение альвеол вызывает местную воспалительную реакцию, которая сопровождается высвобождением большого количества

провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм), а также активацией и накоплением мононуклеарных клеток, нейтрофилов с развитием нейтрофилии.

Повышение уровня креатинина в плазме крови наблюдалось у 20 (24,7 %) пациентов, КФК – у 24 (29,6 %) пациентов, чаще в группе KT3 (рисунок 9).

Повышение уровня в плазме крови АсАТ наблюдалось у 31 (38,2 %) пациента, АсАТ- у 27 (33,3 %) пациентов, было только в группах KT2 и KT3, причем в группе KT3 – в 100 % случаев (рисунок 10).

Снижение уровня альбумина плазмы крови наблюдалось у 18 (22,2 %) пациентов и только в группах KT2 и KT3; повышение уровня С-реактивного протеина (СРП)

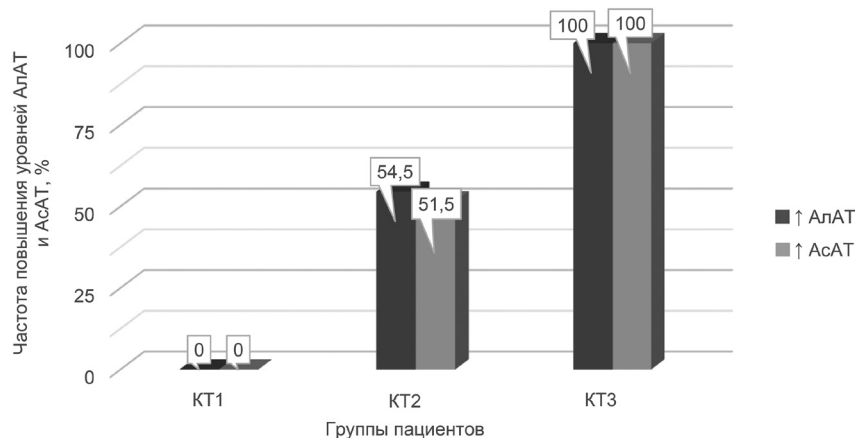


Рисунок 10. Частота повышения в плазме крови уровня АлАТ и АсАТ в плазме крови у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

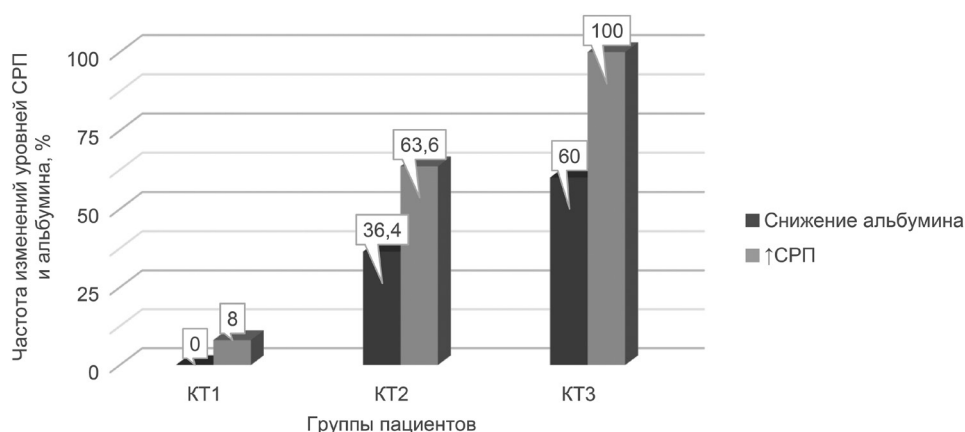


Рисунок 11. Частота снижения уровня альбумина плазмы крови и повышения уровня СРП у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

плазмы крови – у 31 (38,3 %) пациента, причем намного чаще в группах с поражением легких более 25 %, а в группе КТ3 – в 100 % случаев (рисунок 11).

Анализ изменений уровней в плазме крови креатинина, КФК, АлАТ, АсАТ не дает каких-то специфических данных для диагностики COVID-19. Но позволяет судить о развитии органной дисфункции, заподозрить развитие осложнений, правильно подобрать лечение и отследить побочные действия препаратов. Наличие гипоальбуминемии можно объяснить участием альбумина в острой фазе воспалительного ответа и повышенной проницаемостью сосудов, а также возможным вирусным поражением печени и почек у пациентов группы КТ3. СРП при COVID-19, согласно литературным данным, – основной биохимический маркер, который указывает на объем поражения легких и тяжесть течения заболевания [2].

Выводы

1. У пациентов с пневмонией COVID-19 наблюдались изменения общего анализа крови: лейкопения – у 67,9 % пациентов, тромбоцитопения – в 32 % случаях, эозинофилия – в 4,9 %, лимфопения – в 27,2 %, нейтрофилия – в 23,5 % случаев, увеличение СОЭ – у 50,6 % пациентов, что необходимо учитывать врачам в практической работе для диагностики и выра-

ботки схемы лечения заболевания. Эти изменения ОАК чаще наблюдались и носили более выраженный характер в группе пациентов с поражением более 50 % ткани легких.

2. Выявление лейкоцитоза отмечено только в группе пациентов с поражением более 50 % ткани легких, что может указывать на развитие бактериальной суперинфекции у пациента и необходимость своевременной коррекции терапии.

3. Повышение уровня в плазме крови Д-димера, фибриногена и значения ПТИ наблюдались только у пациентов с объемом поражения легких 50 % и более, что должно настораживать врача в плане развития у этой категории пациентов тромботических осложнений.

4. Анализ уровня в плазме крови прокальцитонина пациентов показал его повышение при поражении ткани легких 50 % и более. Этот тест может быть использован для исключения коинфекции при пневмонии COVID-19 и ранней оценки риска осложнений.

5. Возрастание в плазме крови уровня ЛДГ наблюдалось у 13,6 % пациентов, креатинина – у 24,7 %, КФК – в 29,6 % случаях, АлАТ – у 38,2 %, АсАТ – у 33,3 % пациентов. Изменения этих лабораторных показателей выявлялись чаще в группах пациентов с объемом поражения легких 25 % и более и, очевидно, позволяют оценить «масштаб» органной дисфунк-

ции при инфекции COVID-19, предсказать развитие критических состояний и правильно подобрать препараты для лечения пациентов и/или их дозы.

6. Гипоальбуминемия выявлена у 22 % пациентов с пневмонией COVID-19, только при поражении ткани легких 50 % и более, что при отсутствии в анамнезе пациента заболеваний печени и почек может указывать на поражение этих органов коронавирусом SARS-CoV-2 при тяжелом течении инфекции.

7. Повышение уровня СРП наблюдалось у 38,3 % обследованных пациентов, чаще в группах КТ2 и КТ3 (у 63,6 % и 100 % пациентов соответственно), и может служить косвенным маркером объема поражения легких и тяжести течения заболевания.

Полученные в ходе нашего исследования данные подтверждают связь инфекции COVID-19 с клеточным иммунодефицитом. Сочетание лейкопении с лимфопенией, тромбоцитопенией, увеличением СРП и наличие сопутствующей коагулопатии позволяют предположить возможность развития синдрома цитокинового шторма в группе пациентов с тяжелым течением пневмонии COVID-19 и инициировать изменение лечения.

Литература

1. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) / М. Ю. Щелканов, А. Ю. Попова, В. Г. Дедков [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 221–246.
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021)»: метод. рекомендации для врачей / Министерство здравоохранения РФ; сост.: А. С. Николаевич, Л. В. Адамян, Е. И. Алексеева [и др.] – М., 2021. – 161 с.
3. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F McAuley, M. Brown [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1033–1034.
4. Storm in COVID-19 and Treatment / Q. Ye, B. Wang, J. Mao [et al.] // Journal of Infection. – 2020. – Vol. 80, iss. 6. – P. 607–613.
5. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506.
6. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Articles – 2020 – Vol. 20. – P. 9.
7. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS) /

J. W. M. Chan, C. K. Ng, Y. H. Chan [et al.] // Thorax – 2003 – Vol. 58. – P. 89–686.

8. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, А. Ю. Миронов [и др.] // Академия постдипломного медицинского образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России». – М., 2020. – 48 с.

9. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т. Я. Чернобровкина [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2020. – № 10(2). – С. 87–93.

10. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association / G. B. Danzi, M. Loffi, G. Galeazzi [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41(19). – P. 1858.

References

1. Istorija izucheniya i sovremennaya klassifikaciya koronavirusov (Nidovirales: Coronaviridae) / M. Yu. Shchelkanov, A. Yu. Popova, V. G. Dedkov [et al.] // Infekciya i immunitet. – 2020. – T. 10, № 2. – S. 221–246.
2. Vremennyye metodicheskie rekomendacii “Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 13 (14.10.2021)”: metod. rekomendacii dlya vrachej / Ministerstvo zdravoohraneniya RF ; Sost. : A. S. Nikolaevich, L. V. Adamyann, E. I. Alekseeva [et al.] – M., 2021. – 161 s.
3. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F McAuley, M. Brown [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1033–1034.
4. Storm in COVID-19 and Treatment / Q. Ye, B. Wang, J. Mao [et al.] // Journal of Infection. – 2020. – Vol. 80, iss. 6. – P. 607–613.
5. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506.
6. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Articles – 2020 – Vol. 20. – P. 9.
7. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS) / J. W. M. Chan, C. K. Ng, Y. H. Chan [et al.] // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 89–686.
8. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19): etiologiya, epidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika / V. V. Nikiforov, T. G. Suranova, A. Yu. Mironov [et al.] // Akademiya postdiplomnogo medicinskogo obrazovaniya FGBU “FNKC FMBA Rossii”. – M., 2020. – 48 s.
9. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19): kliniko-epidemiologicheskie aspekty / V. V. Nikiforov, T. G. Suranova, T. Ya. Chernobrovkina [et al.] // Arhiv vnutrennej mediciny. – 2020. – № 10(2). – S. 87–93.
10. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association / G. B. Danzi, M. Loffi, G. Galeazzi [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41(19). – P. 1858.

Поступила 30.11.2021 г.