

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Петелина Т.И.<sup>1</sup>, Мусихина Н.А.<sup>1</sup>, Гаранина В.Д.<sup>1</sup>, Горбатенко Е.А.<sup>1</sup>, Щербинина А.Е.<sup>1</sup>, Жмууров Д.В.<sup>1,2</sup>, Жмууров В.А.<sup>1,2</sup>, Гапон Л.И.<sup>1</sup>, Галеева Н.А.<sup>1</sup>, Авдеева К.С.<sup>1</sup>, Капустина А.А.<sup>1,2</sup>, Ярославская Е.И.<sup>1</sup>

### ПРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19-АССОЦИИРОВАННУЮ ПНЕВМОНИЮ

<sup>1</sup>Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, 625026, Томск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, город, 625023, Россия

*Исследование особенностей и динамики лабораторных биомаркеров у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, имеет большое клиническое значение. В исследование включены 116 пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию. Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 49 пациентов без ССЗ, во вторую группу – 67 пациентов с ССЗ. Пациентам в обеих группах проводилось исследование биообразца крови в момент госпитализации и в точке 3 мес после выписки из моногоспиталя. Оценивали параметры общего анализа крови, биохимии, гемостаза, биомаркеры воспаления – концентрацию С-реактивного белка (СРБ), высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), уровень гомоцистеина и ИЛ-6. Всем пациентам исходно была проведена компьютерная томография органов грудной клетки. Выявлено, что показатели СОЭ, WBC (лейкоциты), отношения NLR (нейтрофилы/лимфоциты), фибриноген, ЛДГ (лактатдегидрогеназа), соотношения LYM/СРБ (лимфоциты/С-реактивный белок) являются параметрами, достоверно различающими пациентов 1-й и 2-й группы. Через 3 мес после выписки из стационара у пациентов обеих групп повышенные показатели приблизились к референсным значениям, однако такие параметры как СРБ, СОЭ, WBC, фибриноген сохранялись на более высоком уровне во 2-й группе по сравнению с 1-й группой. Корреляционный анализ выявил взаимосвязь параметров воспаления и гемостаза во 2-й группе, что подтверждает наличие пролонгированного сосудистого воспалительного ответа в этой группе пациентов. Методом логистической регрессии выявлено, что с исходным объемом поражения лёгких более 50 % ассоциированы такие показатели, как лимфоциты, нейтрофилы, АЧТВ и ЛДГ. Изменение этих параметров на 1 усл. ед. способствует увеличению объема поражения легочной ткани на 6,5%, 6,4%, 11% и 0,6%, соответственно. Таким образом, динамический контроль лабораторных параметров крови имеет прогностическую ценность в оценке характера течения COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов с ССЗ и разработке алгоритма персонализированного мониторинга за пациентами в постковидном периоде с целью своевременной коррекции терапии для предупреждения отсроченных сердечно-сосудистых событий.*

**Ключевые слова:** COVID-19; биомаркеры; пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Для цитирования:** Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гаранина В.Д., Горбатенко Е.А., Щербинина А.Е., Жмууров Д.В., Жмууров В.А., Гапон Л.И., Галеева Н.А., Авдеева К.С., Капустина А.А., Ярославская Е.И. Проспективный анализ лабораторных параметров крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (3): 133-139. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-3-133-139>

**Для корреспонденции:** Петелина Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния артериальной гипертензии и коронарной недостаточности науч. отд. клин. кардиологии; e-mail: [petelina@infarkta.net](mailto:petelina@infarkta.net)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 01.12.2021

Принята к печати 15.01.2022

Опубликовано 25.03.2022

*Petelina T.I.<sup>1</sup>, Musikhina N.A.<sup>1</sup>, Garanina V.D.<sup>1</sup>, Gorbatenko E.A.<sup>1</sup>, Shcherbinina A.E.<sup>1</sup>, Zhmurov D.V.<sup>1,2</sup>, Zhmurov V.A.<sup>1,2</sup>, Gapon L.I.<sup>1</sup>, Galeeva N.A.<sup>1</sup>, Avdeeva K.S.<sup>1</sup>, Kapustina A.A.<sup>1,2</sup>, Yaroslavskaya E.I.<sup>1</sup>*

#### PROSPECTIVE ANALYSIS OF LABORATORY BLOOD PARAMETERS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES WHO UNDERWENT COVID-19-ASSOCIATED PNEUMONIA

<sup>1</sup>Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 625026, Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 625023

*The study of the characteristics and dynamics of laboratory biomarkers in patients with cardiovascular diseases (CVD) undergoing COVID-19-associated pneumonia may be of great clinical importance. The study included 116 patients who underwent COVID-19-associated pneumonia. The patients were divided into 2 groups. The first group included 49 patients without CVD, the second group – 67 patients with CVD. A blood sample was performed in all patients at the time of hospitalization and 3 months after*

discharge from the hospital. The parameters of general blood count, biochemistry, hemostasis, and biomarkers of inflammation were assessed – concentration of C-reactive protein (CRP), highly sensitive CRP (hs-CRP), homocysteine and IL-6. All patients initially underwent computed tomography of the chest organs. We found that ESR, WBC (leukocytes), NLR (neutrophils/lymphocytes ratio), fibrinogen, LDH (lactate dehydrogenase), LYM/CRP ratio (lymphocytes/CRP) were parameters that significantly distinguished patients in the 1st and 2nd groups. Three months after discharge from the hospital in patients of both groups the increased indicators approached the reference values, however, some parameters such as CRP, ESR, WBC, fibrinogen remained at a higher level in group 2 compared to group 1. Correlation analysis revealed the relationship between parameters of inflammation and hemostasis in the 2nd group of patients, which confirms the presence of latent vascular inflammatory potential in this group. It was revealed that such indicators as lymphocytes, neutrophils, APTT and LDH were associated with the initial volume of lung lesion more than 50%. Increase of these parameters by 1 unit contributes to increase in the volume of lung tissue damage by 6.5%, 6.4%, 11%, and 0.6%, respectively. Thus, dynamic control of laboratory parameters has prognostic value in assessing the nature of the course of COVID-19 associated pneumonia in patients with CVD and developing an algorithm for personalized monitoring of patients in the post-COVID period with the aim of timely correction of therapy to prevent unwanted vascular complications.

**Key words:** COVID-19; biomarkers; patients with cardiovascular diseases.

**For citation:** Petelina T.I., Musikhina N.A., Garanina V.D., Gorbatenko E.A., Shcherbinina A.E., Zhmurov D.V., Zhmurov V.A., Gapon L.I., Galeeva N.A., Avdeeva K.S., Kapustina A.A., Yaroslavskaya E.I. Prospective analysis of laboratory blood parameters in patients with cardiovascular diseases who underwent COVID-19-associated pneumonia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (3): 133-139 (in Russ.). DOI: https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-3-133-139

**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 authors:

Petelina T.I., <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>;  
Musikhina N.A., <https://orcid.org/0000-0001-9607-7245>;  
Garanina V.D., <https://orcid.org/0000-0002-9232-5034>;  
Gorbatenko E.A., <https://orcid.org/0000-0003-0858-2933>;  
Shcherbinina A.E., <https://orcid.org/0000-0002-2056-2217>;  
Zhmurov D.V., <https://orcid.org/0000-0003-3167-5310>;  
Zhmurov V.A., <https://orcid.org/0000-0002-7228-6197>;  
Gapon L.I., <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>;  
Galeeva N.A., <https://orcid.org/0000-0001-7243-0083>;  
Avdeeva K.S., <https://orcid.org/0000-0002-2134-4107>;  
Kapustina A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0587-0991>;  
Yaroslavskaya E.I., <https://orcid.org/0000-0003-1436-8853>.

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

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 01.12.2021  
Accepted 15.01.2022  
Published 25.03.2022

**Введение.** Новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV2, стала серьезной проблемой во всем мире. Появившись в 2019 г., COVID-19 поставил перед медицинской службой сложную проблему борьбы с новым инфекционным агентом и вызываемыми им осложнениями. Главной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа, что определяет поражение легких как основное клиническое проявление заболевания. Кроме того, полученные сведения о том, что вирус связывается с функциональными рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2), экспрессия которых установлена как в клетках крови, так в сосудистой стенке и кардиомиоцитах, дали возможность частично объяснять патогенетическую основу возникновения и/или особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, артериальной гипертензии (АГ), ИБС, миокардитов, нарушения ритма сердца во время пандемии [1].

В настоящее время основными звеньями патогенеза COVID-19 считается избыточный ответ иммунной системы с массивным высвобождением цитокинов – «цитокиновый шторм» и поражение сосудистого русла с развитием как очевидных тромботических осложнений, таких как крупные тромбозы в легочных артериях, венах, сосудах сердца, головного мозга, почек, печени и

др., так и признаков тромбоза на микроциркуляторном уровне, который прижизненно доказать сложнее. Механизм гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 чаще связывают с выраженной эндотелиальной дисфункцией, индукцией агрегации тромбоцитов на фоне повышения системной сосудистой воспалительной реакции, а также скрытой генетической обусловленности тромбофилии. На исходы заболевания, безусловно, огромное влияние оказывает коморбидность, то есть наличие сопутствующих хронических заболеваний у пациентов [2 – 4].

Целью нашего исследования стало проспективное изучение динамики лабораторных параметров крови у пациентов с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), перенесших COVID-19- ассоциированную пневмонию, для выявления на исходном этапе предикторов тяжести течения заболевания, а в точке 3 мес после выписки из стационара – потенциальных маркеров постковидных сосудистых осложнений.

**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. Исследование зарегистрировано в базе данных клинических исследований Clinical Trials.gov Identifier: NCT04501822.

В данное исследование были включены 116 обследованных на данный момент пациентов из 380, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию. Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 49 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), средний возраст  $39,55 \pm 13,91$  лет. Во 2-ю группу вошли 67 пациентов с ССЗ, средний возраст  $56,55 \pm 9,98$  лет. Группы значительно различались по возрасту, уровню САД, ДАД, ЧСС, ИМТ ( $p < 0,001$  соответственно для всех параметров), с более высокими показателями во 2-й группе. Исходно в первой группе объем поражением легких более 50% был в 20,0% случаев, во второй группе в 47,6% случаев.

Из ССЗ во 2-й группе 53,4% пациентов имели артериальную гипертензию (АГ), 15,5% – ИБС, 31,1% – нарушения ритма сердца и др. К моменту проведения контрольного визита 3 месяца пациенты во 2-й группе в 56,1% случаев принимали препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА), в 45,3% случаев – статины и в 8% – ацетилсалициловую кислоту.

Пациентам обеих исследуемых групп проводилось лабораторное исследование биообразца крови в момент госпитализации и в точке 3 мес после выписки из стационара. Оценивали параметры общего анализа крови импедансным методом с технологиями проточной цитометрии на аппарате 5Diff анализатор «Mindrey BC 5800» (Китай); из биохимических параметров определяли креатинин, печеночные ферменты, общий холестерин, глюкозу натощак, исследовали концентрацию С-реактивного белка (СРБ) «Cobas integra plus 400» (Италия), высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6) – иммунотурбидиметрическим методом на полуавтоматическом анализаторе открытого типа «Clima MC-15» (Испания) и гомоцистеина на анализаторе «IMMULITE 2000» (Siemens Diagnostics, США); параметры коагулограммы исследовали на анализаторе «Destiny Plus» (Ирландия). Всем пациентам исходно в стационаре была проведена компьютерная томография органов грудной клетки.

**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%]. Парным критерием Стьюдента или критерием Вилкоксона рассчитывали динамику между связанными группами. Отношение шансов (ОШ) параметров, ассоциированных с объемом поражения легких, рассчитывали с использованием логистической регрессии. Результаты оценивались как статистически значимые при двухстороннем уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На первом этапе работы мы проанализировали показатели общего анализа крови в группах пациентов, перенесших COVID-19 – ассоциированную пневмонию, при отсутствии и с наличием сердечно-сосудистых заболеваний, на исходном этапе и через 3 мес после выписки из стационара (табл. 1).

Из представленных в табл.1 данных видно, что эритроцитарные параметры в 1-й и во 2-й группах пациентов на госпитальном этапе имеют различия по ряду параметров. Нами зарегистрирована значимая разница в показателях: СОЭ и МСНС, с превышением их значений во 2-й группе ( $p < 0,008$  и  $p < 0,019$ , соответственно).

Параметры НСТ, MCV, MCHC, RDW-SD и RDW-CV, превышая референсные значения показателей исходно, значительно снизились к точке наблюдения – 3 мес после выписки из стационара ( $p < 0,001$  для всех параметров). Уровень МСН снизился в обеих группах ( $p < 0,016$  и  $p < 0,021$ , соответственно).

Таким образом, в точке 3 мес после выписки из стационара у пациентов 2-й группы, в целом, отмечена нормализация эритроцитарных показателей, при сохранении повышенного уровня RBC, HGB, которые могут являться индикаторами, свидетельствующими о долгосрочном характере нарушения параметров эритроцитарного звена после перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов с ССЗ. Наши данные согласуются с результатами ряда исследований [5 – 7].

Сравнительная характеристика и динамика лейкоцитарных параметров у пациентов, перенесших COVID-19 пневмонию, представлена в табл. 2.

Анализ данных табл. 2 показал, что на исходном этапе наблюдения зарегистрировано значимое превышение показателей WBS, отношения NLR (нейтрофилы/лимфоциты) и снижение соотношения LYM/СРБ (лимфоциты/СРБ) у пациентов во 2-й группе пациентов.

Выявленные закономерности в повышении показателя NLR и снижении LYM/СРБ отражают особенности течения новой коронавирусной инфекции, когда при отсутствии на ранней стадии явных изменений, спустя 7-10 дней начинают прогрессировать клинические проявления с выраженным системным повышением цитокинов и снижением количества лимфоцитов. Считается, что эти клетки, экспрессируя на своей поверхности АПФII, подвергаются прямому инфицированию SARS-CoV-2, что приводит к их апоптозу, кроме этого лимфопению поддерживает процесс атрофии лимфоидной ткани возросшим уровнем цитокинов [8–11].

В точке 3 мес после выписки отмечено значимое понижение показателей WBC, NEU, отношения NLR и повышение EOS, LYM/СРБ в обеих группах и LYM во 2-й группе пациентов. Однако параметры WBC, LYM, NEU, оставаясь значимо выше, чем в группе без ССЗ, косвенно подтверждают наличие у пациентов с ССЗ сохраняющейся, более выраженной пролонгированной системной воспалительной реакции на фоне перенесенной коронавирусной инфекции.

Динамика параметров тромбоцитарного звена представлены в табл. 3.

Исходно значимой разницы в основных тромбоцитарных показателях между группами пациентов выявлено не было, кроме увеличения показателя PDW во 2-й группе. Обращает на себя внимание динамика через 3 мес – значимое повышение PLT и снижение PLR (отношения тромбоцитов/к лимфоцитам) во 2-й группе па-

Таблица 1

**Сравнительная характеристика эритроцитарных параметров у пациентов с отсутствием и наличием сердечно-сосудистых заболеваний, перенесших COVID-19 пневмонию, исходно и через 3 мес после выписки из стационара**

Показатели	Период обследования	Пациенты без ССЗ (n=49)	Пациенты с ССЗ (n=67)	p
RBC, 10 <sup>12</sup> /л	Исходно	4,75±0,51	4,72±0,46	0,786
	Через 3 мес	4,71±0,44	4,75±0,45	0,676
	p	0,440	0,587	
HGB, г/л	Исходно	134,85±13,77	136,69±13,40	0,486
	Через 3 мес	134,71±11,67	138,70±12,88	0,089
	p	0,642	0,160	
HCT, %	Исходно	39,83±3,95	40,35±3,89	0,510
	Через 3 мес	42,62±3,69	43,75±3,97	0,120
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
MCV, фл	Исходно	84,30 [79,25; 87,25]	83,85 [81,90; 87,90]	0,389
	Через 3 мес	92,00 [88,00; 94,00]	92,00 [90,00; 95,00]	<b>0,032</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
СОЭ, мм/ч	Исходно	14,00 [8,00;20,00]	25,00 [15,00;39,00]	<b>0,008</b>
	Через 3 мес	10,00 [5,00;15,00]	10,00 [6,00;17,00]	0,551
	p	0,501	0,128	
MCH, пг	Исходно	28,02±2,36	28,83±1,81	0,075
	Через 3 мес	28,76±2,19	29,34±2,09	0,146
	p	<b>0,016</b>	<b>0,021</b>	
MCHC, г/дл	Исходно	33,40 [32,90; 34,00]	33,80 [33,30; 34,30]	<b>0,019</b>
	Через 3 мес	32,00 [31,00; 32,00]	32,00 [31,00; 32,00]	0,836
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
RDW-SD, фл	Исходно	39,57±3,27	40,85±3,64	0,106
	Через 3 мес	45,92±3,11	48,45±4,27	<b>0,001</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
RDW-CV, %	Исходно	13,10 [12,75;13,55]	13,30 [12,80;13,80]	0,579
	Через 3 мес	12,30 [11,90;12,60]	12,60 [12,10;13,30]	<b>0,025</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	

Примечание. 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; p – значимость различий параметров по горизонтали между группами 1 и 2, по вертикали – внутри группы в динамике исходно и через 3 мес после выписки из стационара. Здесь и табл. 2- 4: жирным шрифтом выделена значимость.

Таблица 2

**Сравнительная характеристика и динамика лейкоцитарных параметров у пациентов с отсутствием и наличием сердечно-сосудистых заболеваний, перенесших COVID-19 пневмонию, исходно и через 3 месяца после выписки из стационара**

Показатели	Период обследования	Пациенты без ССЗ (n=49)	Пациенты с ССЗ (n=67)	p
WBC, 10 <sup>9</sup> /л	Исходно	5,32 [3,88;6,71]	6,21 [4,61;7,88]	<b>0,037</b>
	Через 3 мес	4,37 [3,89;5,40]	5,38 [4,36;6,26]	<b>0,004</b>
	p	<b>0,028</b>	<b>0,004</b>	
LYM, 10 <sup>9</sup> /л	Исходно	1,69±0,92	1,50±0,60	0,261
	Через 3 мес	1,60±0,43	1,84±0,57	<b>0,014</b>
	p	0,929	<0,001	
NEU, 10 <sup>9</sup> /л	Исходно	3,59±2,63	4,29±2,08	0,180
	Через 3 мес	2,61±0,89	3,05±1,14	<b>0,027</b>
	p	<b>0,041</b>	<b>&lt;0,001</b>	
EOS, 10 <sup>9</sup> /л	Исходно	0,03 [0,02;0,12]	0,02 [0,01;0,10]	0,089
	Через 3 мес	0,10 [0,06;0,16]	0,12 [0,07; 0,19]	0,054
	p	<b>0,047</b>	<b>&lt;0,001</b>	
NLR	Исходно	1,91 [1,24;2,73]	2,73 [1,72;3,97]	<b>0,030</b>
	Через 3 мес	1,58 [1,27;1,87]	1,64 [1,22;2,13]	0,673
	p	<b>0,036</b>	<b>&lt;0,001</b>	
LYM/СРБ	Исходно	0,20 [0,10;0,64]	0,03 [0,01;0,06]	<b>&lt;0,001</b>
	Через 3 мес	1,88[0,92;4,00]	0,66 [0,44;1,34]	<b>&lt;0,001</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	

Примечание. WBS – число лейкоцитов; LYM – число лимфоцитов; NEU – число нейтрофилов; EOS – число эозинофилов; NLR-отношение нейтрофилов к лимфоцитам; LYM/СРБ-отношение лимфоцитов к С-реактивному белку. p – значимость различий параметров по горизонтали между группами 1 и 2, по вертикали – внутри группы в динамике исходно и через 3 месяца после выписки из стационара

Таблица 3

Сравнительная характеристика и динамика тромбоцитарных параметров у пациентов с отсутствием и наличием сердечно-сосудистых заболеваний, перенесших COVID-19 пневмонию, исходно и через 3 мес после выписки из стационара

Показатели	Период обследования	Пациенты без ССЗ (n=49)	Пациенты с ССЗ (n=67)	p
PLT, 10 <sup>9</sup> /л	Исходно	198,36±77,15	206,74±71,15	0,564
	Через 3 мес	206,88±45,13	222,64±52,17	0,092
	p	0,409	<b>0,023</b>	
PCT, %	Исходно	0,21±0,07	0,22±0,06	0,522
	Через 3 мес	0,18±0,03	0,18±0,04	0,386
	p	<b>0,017</b>	<b>0,001</b>	
PDW, %	Исходно	13,70 [13,10; 15,20]	13,35 [12,05; 14,30]	<b>0,039</b>
	Через 3 мес	15,80 [15,60; 16,00]	15,70 [15,60; 15,90]	0,197
	p	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>	
MPV, фл	Исходно	11,40±0,97	11,10±0,94	0,160
	Через 3 мес	8,58±0,95	8,23±0,88	<b>0,046</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
P-LCC, 10 <sup>9</sup> /л	Исходно	36,74±7,57	34,93±7,14	0,292
	Через 3 мес	26,37±8,24	23,61±7,35	0,061
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
PLR	Исходно	134,70±51,88	162,73±107,73	0,161
	Через 3 мес	136,01±42,66	131,47±51,02	0,614
	p	0,988	<b>0,017</b>	

Примечание. PLT – тромбоциты; PCT – тромбокрит; MPV – средний объем тромбоцита; PDW – относительная ширина распределения тромбоцитов; PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам; P-LCC – число крупных тромбоцитов. p – значимость различий параметров по горизонтали между группами 1 и 2, по вертикали – внутри группы в динамике исходно и через 3 мес после выписки из стационара.

циентов и однонаправленное значимое снижение PCT, PDW, MPV и P-LCC в обеих группах пациентов.

По данным научных публикаций количество тромбоцитов может напрямую различать пациентов с COVID-19 по тяжести заболевания. Тромбоцитопения связана с трехкратным повышением риска тяжелой формы COVID-19, что может предполагать развитие внутрисосудистой коагулопатии, часто переходящей в диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС). Взаимодействия между эндотелиальными клетками, тромбоцитами и лейкоцитами играют решающую роль в прокоагулянтном эффекте вирусных инфекций. Интерес к отношению PLR состоит в том, что он, отражая как агрегацию, так и воспалительные механизмы в период инфекционного процесса, может быть ценным параметром прогнозирования осложнений заболевания. Значение PLR на пике тромбоцитов во время лечения – это независимый фактор отражения динамики тяжести процесса. По данным Rong Qu и соавт. [12 – 14], PLR пациентов отражает степень выраженности цитокинового шторма, что может являться новым показателем в мониторинге пациентов с COVID-19.

На следующем этапе в нашей работе проведен анализ параметров гемостаза у пациентов с COVID-19 (табл. 4).

Из представленных в табл. 4 данных видно, что во 2-й группе пациентов с ССЗ на исходной точке зарегистрировано значимое превышение референсных значений уровня фибриногена ( $p < 0,001$ ), повышенный разброс значений АЧТВ, Д-димера, по сравнению с 1-й группой. Через 3 мес после выписки из стационара зарегистрировано значимое снижение перечисленных параметров ( $p < 0,001$ , соответственно группам) и тенденция к снижению Д-димера в обеих группах пациентов. Полученные нами данные отражают умеренно выраженные признаки коагулопатии, характеризующиеся повышенным содержанием фибриногена, легкой тром-

боцитопенией, удлинением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и повышением уровня Д-димера.

Сравнительная характеристика биохимических параметров у пациентов в обеих группах показала значительное превышение референсных значений аспараминоминотрансферазы (АСТ) (32,5[23,00; 41,30] ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (33,15, [24,90; 45,90] ед/л), общего холестерина (ОХЛ) (4,33±1,27 ммоль/л) во 2-й группе пациентов, без значимой разницы между группами. Исходное превышение глюкозы натощак в обеих группах (6,70 [5,89; 7,20] и 7,05 [6,40; 8,10] ммоль/л, соответственно) со значимым снижением параметров через 3 мес ( $p < 0,001$ , соответственно группам). Значимое повышение уровня ОХЛ через 3 мес в обеих группах (5,11±1,125 и 5,60±1,23 ммоль/л,  $p < 0,001$ ). И значимое превышение исходных значений тах СРБ (29,8[3,80; 24,60] и 77,42[21,30; 110,30 мг/л]) и ЛДГ (322,14±135,98; 401,56±212,85 ед/л) в обеих группах со снижением параметров через 3 мес, но сохраняющимся превышением значений во 2-й группе по сравнению с 1-й ( $p < 0,001$ , соответственно).

Кроме этого, необходимо отметить, что к контрольной точке 3 мес у пациентов с ССЗ были выявлены, превышающие как референсные значения, так и показатели в 1-й группе, уровни высокочувствительного-СРБ (вч-СРБ), гомоцистеина и интерлейкина – 6 (2,13±2,26, 4,13±3,92 мг/л), (14,36±6,08, 14,67±6,69 ммоль/л), (1,75[1,30; 2,45], 2,26 [1,60; 3,90] пг/мл), которые отражают сохраняющийся у пациентов в постковидном периоде повышенный сосудистый воспалительный потенциал для возможных нежелательных событий, несмотря на проведение плановой комплексной медикаментозной терапии.

На исходной и контрольной точке для изучения характера ассоциации, представленных в работе параметров, был проведен корреляционный анализ. Выявлены

**Сравнительная характеристика и динамика параметров гемостаза у пациентов с отсутствием и наличием сердечно-сосудистых заболеваний, перенесших COVID-19 пневмонию, исходно и через 3 мес после выписки из стационара**

Показатели	Период обследования	Пациенты без ССЗ (n=49)	Пациенты с ССЗ (n=67)	p
Фибриноген, г/л	Исходно	4,17±1,19	5,34±1,31	<b>&lt;0,001</b>
	Через 3 мес	2,39±0,50	2,81±0,62	<b>&lt;0,001</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
ПТИ, %	Исходно	100,00 [90,00;100,00]	100,00 [94,00;100,00]	0,580
	Через 3 мес	100,00 [94,60;105,00]	104,00 [97,20;111,00]	0,391
	p	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>	
МНО, ед	Исходно	1,00 [1,00;1,05]	1,00 [1,00;1,04]	0,477
	Через 3 мес	1,02 [0,96;1,09]	0,97 [0,90;1,06]	<b>0,046</b>
	p	0,220	<b>0,009</b>	
АЧТВ, сек	Исходно	33,40 [31,00;36,30]	34,00 [30,90;38,70]	0,355
	Через 3 мес	27,70 [26,40;29,20]	26,80 [25,10;28,40]	<b>0,036</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
Д – димер, мкг/ мл	Исходно	0,27 [0,12;0,62]	0,34 [0,23;0,65]	0,899
	Через 3 мес	0,16 [0,12;0,31]	0,22 [0,09;0,40]	0,564
	p	0,416	0,080	

Примечание. ПТИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время. p – значимость различий параметров по горизонтали между группами 1 и 2, по вертикали – внутри группы в динамике исходно и через 3 мес после выписки из стационара.

многочисленные разнонаправленные взаимосвязи между гематологическими, коагулопатическими и биохимическими параметрами. Так, например, ассоциация NLR с maxСРБ ( $r = 0,681$   $p = 0,000$ ), фибриногеном ( $r = 0,433$   $p = 0,003$ ), ЛДГ ( $r = 0,433$   $p = 0,003$ ), АЧТВ ( $r = 0,504$   $p = 0,000$ ); PLR с maxСРБ ( $r = 0,540$   $p = 0,000$ ), фибриногеном ( $r = 0,369$   $p = 0,012$ ), ЛДГ ( $r = 0,341$   $p = 0,049$ ), АЧТВ ( $r = 0,383$   $p = 0,007$ ), LYM/СРБ ( $r = -0,650$   $p = 0,000$ ); EOS с ЛДГ ( $r = -0,406$   $p = 0,017$ ), КФК ( $r = -0,394$   $p = 0,034$ ), PLT ( $r = 0,454$   $p = 0,001$ ); Д-димера с LYM и EOS ( $r = -0,376$   $p = 0,028$ ,  $r = -0,426$   $p = 0,017$  соответственно); maxСРБ с NEU ( $r = 0,650$   $p = 0,000$ ), EOS ( $r = -0,498$   $p = 0,000$ ), фибриногеном ( $r = 0,544$   $p = 0,000$ ), КФК ( $r = 0,478$   $p = 0,010$ ), ЛДГ ( $r = 0,558$   $p = 0,001$ ), АЧТВ ( $r = 0,672$   $p = 0,000$ ) и др.

Результаты статистической обработки данных отразили глубокую взаимосвязь всех лабораторных параметров, что свидетельствует о едином патогенетическом механизме вовлечения различных биологических процессов в развитие и течение пролонгированного во времени патологического процесса, способного сохранять потенциальные возможности к развитию отсроченных новых эпизодов ССЗ и сосудистых катастроф. На контрольной точке 3 месяца после выписки из стационара в группе пациентов без ССЗ на основании данных инструментального обследования (суточное мониторирование артериального давления и нагрузочные пробы ЭКГ) было зарегистрировано выявление новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, АГ и ИБС у 6,1 % наблюдаемых пациентов.

С целью выявления взаимосвязи исследуемых биомаркеров с объемом поражения легких на исходном этапе исследования нами использован анализ унивариантной логистической регрессии. Из всех проанализированных параметров крови с исходным объемом поражения лёгких более 50 % ассоциировались уровни лимфоцитов, нейтрофилов, АЧТВ и ЛДГ. Данные логистической регрессии показали, что при снижении лимфоцитов на 1 ус. ед. шанс увеличения объема поражения

легких повышается на 6,48% (ОШ 0,935 (95% ДИ 0,883-0,990;  $p = 0,022$ ), при увеличении на 1 ус. ед. уровня нейтрофилов (ОШ 1,064 (95% ДИ 1,014-1,117;  $p = 0,012$ ), АЧТВ (ОШ 1,113 (95% ДИ 1,001-1,238;  $p = 0,048$ ) и ЛДГ (ОШ 1,006 (95% ДИ 1,001-1,011;  $p = 0,022$ ) шанс повышения объема поражения легких возрастает на 6,4%, 11% и 0,6%, соответственно.

**Обсуждение.** Несмотря на то, что COVID-19 считается, прежде всего, инфекцией дыхательных путей, имеющиеся научные данные свидетельствуют о том, что его следует рассматривать как системное заболевание, затрагивающее еще и сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, неврологическую, кроветворную и иммунную системы [1, 15].

На сегодняшний день полученные научные результаты однозначно констатируют, что при COVID-19 с самого начала заболевания имеет место активация гемостаза, внутрисосудистого свертывания и тромбообразования как в крупных, так и в сосудах мелкого калибра жизненно важных органов, что определяет исход заболевания. Причем процесс внутрисосудистого свертывания в капиллярах легкого (легочная интраваскулярная коагуляция) играет важную роль в развитии острого респираторного дистресс-синдрома и объема поражения легочной ткани. Новая коронавирусная инфекция вызывает развитие общебиологической реакции активации системного воспалительного ответа, проявляющегося цитокиновым и тромбоцитическим штормом, определяющим степень тяжести состояния пациентов [16, 17].

Проводимое исследование показало, что полученные нами результаты согласуются с рядом опубликованных данных в области изучения лабораторных гематологических параметров у пациентов с COVID-19. Так, 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 и формы эритроцитов, с формированием эритроцитарных монетных столбиков (сладжей),

способных обтурировать микрососудистое русло, нарушая снабжение тканей кислородом [3,5,6]. Лимфопения и эозинопения являются одними из самых показательных проявлений новой инфекции и обладают прогностическим потенциалом [8,9]. В ряде исследований отмечено, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам имеют прогностическую значимость при выявлении тяжелого течения заболевания [9,10]. Уже показано, что отслеживание динамики количества лимфоцитов, RDW-CV, тромбоцитов и маркеров воспаления как ЛДГ, СРБ и ИЛ-6 может предсказать критическое состояние и способствовать своевременному оказанию интенсивной терапии [18, 19]. В нашей работе подтверждены многие из представленных результатов и получены свои данные, в частности, о наличии ассоциации объема поражения легочной ткани с параметрами лимфоцитов, нейтрофилов, АЧТВ и ЛДГ на исходном этапе заболевания.

Помимо этого, проспективное наблюдение пациентов после COVID-19 позволило нам на промежуточной точке – 3 месяца после выписки из стационара показать, что в группе пациентов с ССЗ сохраняется ряд выявленных исходно гематологических, биохимических и иммунологических изменений, взаимосвязь между параметрами которых может свидетельствовать о сохранении пролонгированной реакции системного и локального сосудистого воспалительного процесса, демонстрируя наличие прогностического потенциала для развития отсроченных кардиоваскулярных событий у пациентов в постковидном периоде.

**Заключение.** Таким образом, динамический контроль лабораторных параметров имеет прогностическую ценность в оценке характера течения COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов с ССЗ и разработке алгоритма персонализированного мониторинга за пациентами в постковидном периоде с целью своевременной коррекции терапии для предупреждения отсроченных сердечно-сосудистых событий.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 5-19 см. REFERENCES)

2. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошицин В.Л., Котовская Ю.В., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (covid-19). национальный консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(4):64-9.
3. 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.
4. Чазова И.Е., Миронова О.Ю. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. *Терапевтический архив*. 2020;92 (9): 4-7. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000742.

#### 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. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Features of the management of comorbid patients during a pandemic of a new coronavirus infection (covid-19), national consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020;19(4):64-9. (in Russian)
3. 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)

4. Chazova I.E., Mironova O.Yu. COVID-19 and cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92(9):4-7. DOI: 10.26442 / 00403660.2020.09.000742. (in Russian)
5. Ansovini R., Compagnucci L. The Hypothetical role of erythrocytes in COVID-19: immediate clinical therapy. *Journal Biomedical & Research Environmental Science*. 2020; 1(3): 048-050. DOI: 10.37871/jels1119, Article ID: JELS1119.
6. Lu G., Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clin. Chim. Acta*. 2020; 508: 98-102. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.034. Epub 2020 May 13. PMID: 32405079; PMCID: PMC7217800.
7. Renoux C., Fort R., Nader E., Boisson C., Joly Ph., Stauffer E. et. al. Impact of COVID-19 on red blood cell rheology. *British Journal Haematology*. 2021; 192 (4): e108-e111. DOI: 10.1111/bjh.17306. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33410504.
8. Vafadar Moradi E., Teimouri A., Rezaee R., Morovatdar N., Foroughia M., Layegh et.al. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality. *American Journal Emergency Medicine*. 2021;40:11-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.12.003. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33333477; PMCID: PMC7717776.
9. Zhou W., Song L., Wang X., Zheng X., Shudong W., Wang J., Xu H. et.al. Cardiac injury prediction and lymphocyte immunity and inflammation analysis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *International Journal Cardiology*. 2021;326:237-42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.10.049. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33098952; PMCID: PMC7577874.
10. Seyit M., Avci E., Nar R., Senol H., Yilmaz A., Ozen M., Oskay A. et.al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *American Journal Emergency Medicine*. 2021;40:110-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.11.058. Epub 2020 Dec 6. PMID: 33309506; PMCID: PMC7719281.
11. Magadum A, Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells*. 2020;9(11):2508. DOI: 10.3390/cells9112508. PMID: 33228225; PMCID: PMC7699571.
12. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M., Abrous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Rant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020;191:145-7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
13. Llitjos J.F., Leclerc M., Chochois C., Monsallan J.M., Ramakers M., Auvray M. et.al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Jul;18(7):1743-6. DOI: 10.1111/jth.14869. Epub 2020 May 27. PMID: 32320517; PMCID: PMC7264774.
14. Delshad M., Safaroghli-Azar A., Pourbagheri-Sigaroodi A., Pook B., Shokouhi S., Bashash D. et.al. Platelets in the perspective of COVID-19; pathophysiology of thrombocytopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity. *International Immunopharmacology*. 2021;99:107995. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107995. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34304001; PMCID: PMC8295197.
15. Salamanna F., Maglio M., Landini M.P., Fini M. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Platelets*. 2020;31(5):627-32. DOI: 10.1080/09537104.2020.1762852. Epub 2020 May 13. PMID: 32397915.
16. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844-7. DOI: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32073213; PMCID: PMC7166509.
17. Zhang Y., Zeng X., Jiao Y., Li Z., Liu Q., Ye I. et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020;193:110-5. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.008. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32535232; PMCID: PMC7274097.
18. Marcolino M.S., Ziegelmann P.K., Souza-Silva M.V.R., Nascimento I.S.B., Oliveira L.M., Monteiro L.S. et al. Brazilian COVID-19 Registry Investigators. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *International Journal of Infection Diseases*. 2021;107:300-10. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.01.019. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33444752; PMCID: PMC7801187.
19. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens S. et.al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021;27: 601–15.