



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-105-114>
УДК 616.15:612.113:[616.98:578.834.1]-06

Динамика и прогностическая значимость качественных и количественных характеристик красной крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Т.А. Слесарева^{1, 2, 3}, А.А. Кузьмина^{1, 3}, А.В. Алексеенко^{1, 3},
О.Л. Тарасова², Ю.А. Дылева¹, Е.В. Белик¹, Е.Г. Учасова¹,
Е.Д. Баздырев¹, Л.С. Гофман⁴, О.В. Груздева^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ), 650000, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (КемГМУ Минздрава России), 650000, Российская Федерация, Кемерово, Ворошилова, 22а

³ Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша (ГБУЗ КККД), 650000, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6

⁴ Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева (ГАУЗ КОКБ), 650066, Российская Федерация, Кемерово, Октябрьский проспект, 22.

Аннотация

В исследовании представлена возможность использования показателей клинического анализа крови, характеризующих красный росток кроветворения, в диагностике тяжести клинического состояния пациентов с COVID-19.

Цель: динамическое наблюдение за изменением количественных и качественных характеристик эритроцитов и ретикулоцитов для выявления параметров, характеризующих тяжелое течение новой коронавирусной инфекции (НКИ) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Материал и методы. В исследование включены 94 человека с подтвержденным диагнозом НКИ, госпитализированные в отделение для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и COVID-19 с палатой реанимации и интенсивной терапии на базе ГБУЗ КККД имени академика Л.С. Барбараша в период с февраля по март 2022 г. Клинический анализ крови проводили на первый, третий и седьмой дни госпитализации. Исследовалась цельная кровь с K₂ЭДТА на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000.

Результаты. Для определения диагностически значимых показателей клинического анализа крови пациенты были разделены на 2 группы сравнения: 1-я группа – 71 человек с легкой степенью течения инфекции, 2-я группа – 23 человека со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степенью НКИ. В первый день наблюдения у 70% больных в группе неблагоприятного течения диагностирована анемия, тогда как в группе легкого течения – у 38% пациентов. У больных с неблагоприятным развитием болезни наблюдалась нормобластемия, которая, по результатам регрессионного анализа, увеличивала риск неблагоприятного течения в 5 раз, отношение шансов (ОШ) 0,24 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,07–0,884). Также в группе тяжелого течения отмечалось снижение насыщения гемоглобином ретикулоцитов, что выражалось в дефицитных значениях Ret-Hb и отрицательном Delta-Hb. Методом регрессионного анализа установлено, что отрицательный Delta-Hb в 6 раз увеличивает риск неблагоприятного течения НКИ, ОШ 6,18 (95% ДИ 1,971–19,3).

Выводы. Параметры клинического анализа крови, характеризующие гемоглобинизацию ретикулоцитов, отражают тяжесть течения НКИ, и их можно использовать для оценки клинического состояния пациентов с данной инфекцией.

Ключевые слова:

ретикулоциты; COVID-19; клинический анализ крови.

Финансирование:

результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от «30» сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов

✉ Слесарева Тамара Александровна, e-mail: soloveva081296@mail.ru.

Соответствие принципам этики:	глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р). информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ КПССЗ (выписка из протокола № 8 заседания ЛЭК от 10 октября 2020 г.).
Для цитирования:	Слесарева Т.А., Кузьмина А.А., Алексеенко А.В., Тарасова О.Л., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Учасова Е.Г., Баздырев Е.Д., Гофман Л.С., Груздева О.В. Динамика и прогностическая значимость качественных и количественных характеристик красной крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):105–114. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-105-114 .

Dynamics and prognostic repeatability of qualitative and quantitative blood characteristics in patients with new coronavirus infection

Tamara A. Slesareva^{1,3}, Anastasia A. Kuzmina^{1,3}, Alexey V. Alekseenko^{1,3},
Olga L. Tarasova², Yuliya A. Dyleva¹, Ekaterina V. Belik¹, Evgenia G. Uchasova¹,
Evgeniy D. Bazdyrev¹, Lyudmila S. Hoffman⁴, Olga V. Gruzdeva^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
6, Academician Barbarash bulvar, Kemerovo, 650000, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University,
22 a, Voroshilova, Kemerovo, 650000, Russian Federation

³ Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarasha,
6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650000, Russian Federation

⁴ Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaeva,
22, Oktyabrsky prospect, Kemerovo, 650066, Russian Federation

Abstract

The study presents the possibility of using clinical blood test indicators characterizing the red hematopoietic germ in diagnosing the severity of the clinical condition of patients with COVID-19.

Aim: Dynamic monitoring of changes in the quantitative and qualitative characteristics of erythrocytes and reticulocytes to identify parameters that characterize the severe course of a new coronavirus infection in patients with cardiovascular pathology.

Material and Methods. The study included 94 patients with a confirmed diagnosis of a novel coronavirus infection (NCI), hospitalized in the department for the treatment of patients with CVD and COVID-19 with intensive care unit on the basis of the Academician L.S. Barbarasha between February and March 2022. Clinical blood analysis was performed on the 1st, 3rd and 7th day of hospitalization. Whole blood with K2EDTA was studied on a Sysmex XN-1000 hematological analyzer.

Results. To determine the diagnostically significant indicators of a clinical blood test, patients were divided into 2 comparison groups: group 1 – 71 people with a mild infection, group 2 – 23 people with moderate, severe and extremely severe NCI. On the first day of observation, 70% of patients in the group of unfavorable course were diagnosed with anemia, while in the group of mild course, 38% of patients were diagnosed. In patients with unfavorable development of the disease, normoblastemia was observed, which, according to the results of regression analysis, increased the risk of an unfavorable course by 5 times OR 0.24 (95% CI 0.07–0.884). Also in the severe group, there was a decrease in hemoglobin saturation of reticulocytes, which was expressed in deficient Ret-He and negative Delta-Hb values. Using binary logistic regression, it was found that a negative Delta-Hb 6 times increases the risk of an unfavorable course of NCI, OR 6.18 (95% CI 1.971–19.3).

Conclusion. The parameters of a clinical blood test that characterize the hemoglobinization of reticulocytes reflect the severity of the course of a new coronavirus infection and can be used to assess the clinical condition of patients with this infection.

Keywords: Reticulocytes, COVID-19, CBC.

Funding: the study was supported by the Russian Federation, specifically the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, under the Agreement for providing grant funding in the form of subsidies from the federal budget, dated September 30, 2022, No. 075-15-

2022-1202. The study is a part of a comprehensive scientific and technological program of the full innovation cycle, entitled "Development and implementation of technologies in the fields of solid mineral exploration and extraction, industrial safety, bioremediation, and the creation of new products through deep coal processing, all with a gradual reduction of environmental impact and risks to the population's well-being". This initiative was established by the Russian Government's decree No. 1144-r on May 11, 2022.

Adherence to ethical standards:

informed consent was obtained from each patient. The study was approved by the ethics committee of the Research Institute of the CPSU (extract from the protocol No. 8 of the meeting of the LEC dated October 10, 2020).

For citation:

Slesareva T.A., Kuzmina A.A., Alekseenko A.V., Tarasova O.L., Dyleva Yu.A., Belik E.V., Uchasova E.G., Bazdyrev E.D., Hoffman L.S., Gruzdeva O.V. Dynamics and prognostic repeatability of qualitative and quantitative blood characteristics in patients with new coronavirus infection. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(3):105–114. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-105-114>.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) – это заболевание, вызываемое новым, неизвестным до 2019 г. патогеном – вирусом Sars-Cov2, основное клиническое проявление которого выражается в развитии тяжелого острого респираторного синдрома [1]. При неблагоприятном течении COVID-19 может привести к сепсису, септическому шоку и синдрому полиорганной дисфункции, при этом механическая вентиляция легких или экстракорпоральная мембранная оксигенация имеют низкую терапевтическую эффективность [2]. Патологические предпосылки, лежащие в основе ухудшения и низкой эффективности обычных методов лечения, неясны и требуют дальнейшего изучения.

В качестве одного из состояний, усугубляющих течение НКИ, рассматривается анемия. Имеющиеся публикации свидетельствуют о том, что низкая концентрация гемоглобина у пациентов с COVID-19 была связана с неблагоприятным течением инфекции, а также летальным исходом [3, 4].

На сегодняшний день для оценки красного ростка кроветворения у пациента с НКИ врачи-клиницисты используют такие параметры общего анализа крови, как концентрация гемоглобина, количество эритроцитов и эритроцитарные индексы¹. Но применение этих показателей имеет ограничения временем жизни эритроцита и не отражает полной картины заболевания. Поэтому для оценки красной крови при остром инфекционном процессе представляется целесообразным использовать параметры, характеризующие вновь синтезированные красные кровяные тельца, – ретикулоциты. Современные методы гематокиметрии позволяют получать информацию о степени их зрелости, насыщенности гемоглобином отдельно от эритроцитов, что дает возможность провести полную оценку изменений красного кровяного ростка за 2–3 дня, предшествующих исследованию.

Цель: динамическое наблюдение за изменением количественных и качественных характеристик эритроцитов и ретикулоцитов для выявления параметров, характеризующих тяжелое течение НКИ у пациентов с кардиоваскулярной патологией.

Материал и методы

В исследование вошли 94 человека с подтвержденным диагнозом НКИ, госпитализированные в отделение для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и COVID-19 на базе ГБУЗ КККД имени академика Л.С. Барбараша в период с февраля по март 2022 г. В таблице 1 представлена клиническая характеристика включенных в выборку больных. Количество мужчин преобладало над количеством женщин. Наиболее распространенными сопутствующими нозологиями являлись гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и атеросклероз коронарных артерий.

Таблица 1. Половозрастная и анамнестическая характеристика пациентов

Table 1. Gender and age and medical history of patients

Характеристики пациентов	Всего n = 94
Пол:	
Мужской, n (%)	67 (68)
Женский, n (%)	26 (32)
Возраст, лет, Me [25%; 75%]	71 (62–78)
ИБС, n (%)	60 (64)
Стенокардия:	
Прогрессирующая, n (%)	12 (12)
ФК 1, n (%)	4 (4)
ФК 2, n (%)	14 (15)
ФК 3, n (%)	2 (2)
Инфаркт миокарда, n (%)	23 (25)
АГ, n (%)	86 (92)
ФП, n (%)	12 (13)
ОНМК, n (%)	29 (31)
ХИГМ, n (%)	14 (15)
Атеросклероз коронарных артерий, n (%)	46 (49)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	28 (30)
Пороки сердца, n (%)	8 (8,6)
Ожирение, n (%)	8 (8,6)
Заболевания ЖКТ, n (%)	43 (46)
Урологические заболевания, n (%)	43 (46)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

¹ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)». URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (02.10.2023).

Степень тяжести НКИ устанавливалась на основании клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции», Версия 15 (22.02.2022)¹. Анемия диагностировалась на основании критериев, рекомендованных экспертами Всемирной организации здравоохранения. У женщин: концентрация гемоглобина (Hb) менее 120 г/л, у мужчин: концентрация Hb < 130 г/л².

Клинический анализ крови проводили на первый, третий и седьмой дни госпитализации. Исследовалась цельная кровь с K₂ЭДТА на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000. Оценивались показатели: концентрация гемоглобина (HGB), абсолютное количество эритроцитов (RBC), нормобластов (NRBC), ретикулоцитов (RET), средний объем эритроцита (MCV), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCH), концентрация гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-Hb) и эритроцитах (Rbc-Hb), разница между концентрациями гемоглобина ретикулоцитов и эритроцитов (Delta-Hb), фракция незрелых ретикулоцитов (IFR%).

Статистическую обработку данных и графическое представление результатов проводили с использованием стандартного пакета статистических методов программы IBM SPSS STATISTIC 27. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% процентиля: Me [25%; 75%]. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона. При оценке различий количественных признаков при сравнении двух независимых групп с отличным от нормального распределения применяли непараметрический U-тест Манна – Уитни, а для зависимых выборок – критерий Уилкоксона. Для выявления статистически значимых взаимосвязей количественных показателей использовали коэффициент корреляции Спирмена. Прогностическое значение изучаемых показателей оценивали с помощью регрессионного анализа. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемую выборку вошли пациенты с различной степенью тяжести НКИ, из них 71 человек переносил инфекцию в легкой степени, 6 человек – в среднетяжелой, 10 – в тяжелой и 7 – в крайне тяжелой степени (рис. 1).

Для определения диагностически значимых показателей клинического анализа крови пациенты были разделены на 2 группы сравнения: 1-я группа (благоприятного течения) – 71 человек с легкой степенью инфекции, 2-я группа (неблагоприятного течения) – 23 человека со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степенью НКИ. Данные о клинической характеристике исследуемых пациентов представлены в таблице 2. Среди больных, переносивших инфекцию в тяжелой форме, встречаемость мужчин и женщин была одинаковой. Эти пациенты были старше тех, кто переносил заболевание легко. Коморбидная патология присутствовала у всех исследуемых.

По результатам клинического анализа крови было установлено, что в целом по группе на протяжении семидневного наблюдения у 60% пациентов отмечалась анемия. Частота встречаемости анемии не зависела от пола и возраста и была выше среди пациентов с тяже-

лой формой инфекции в первый день госпитализации (рис. 2).

Таблица 2. Клинико-anamnestические данные пациентов в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции

Table 2. Clinical and anamnestic data of patients depending on the severity of novel coronavirus infection

Характеристики пациентов	Легкая степень <i>n</i> = 71	Тяжелая степень <i>n</i> = 23	<i>p</i>
Пол:			
Мужской, <i>n</i> (%)	39 (55)	15 (65)	0,1
Женский, <i>n</i> (%)	32 (45)	8 (35)	
Возраст, лет, Me [25%; 75%]	70 (58–76)	74 (66–80)	0,04
ИБС, <i>n</i> (%)	47 (66)	13 (57)	0,6
Стенокардия, <i>n</i> (%)	10 (14)	2 (8, 6)	0,67
Прогрессирующая, <i>n</i> (%)	3 (4)	1 (4, 3)	0,87
ФК 1, <i>n</i> (%)	13 (18)	1 (4, 3)	0,07
ФК 2, <i>n</i> (%)	1 (1,4)	1 (4,3)	0,12
ФК 3, <i>n</i> (%)	18 (25)	5 (21)	0,8
Инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	18 (25)	5 (21)	0,8
ХСН, <i>n</i> (%)	38 (53)	15 (65)	0,57
АГ, <i>n</i> (%)	63 (88)	22 (96)	0,88
ФП, <i>n</i> (%)	8 (11)	4 (17)	0,45
ОНМК, <i>n</i> (%)	19 (26)	10 (43)	0,12
ХИГМ, <i>n</i> (%)	6 (8, 4)	8 (35)	0,09
Атеросклероз коронарных артерий, <i>n</i> (%)	33 (46)	13 (56)	0,65
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%)	19 (26)	9 (39)	0,6
Пороки сердца, <i>n</i> (%)	6 (8,5)	2 (8,6)	0,99
Ожирение, <i>n</i> (%)	7 (9,8)	1 (4,3)	0,07
Заболевания ЖКТ, <i>n</i> (%)	36 (51)	7 (30)	0,08
Урологические заболевания, <i>n</i> (%)	32 (45)	12 (52)	0,86

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

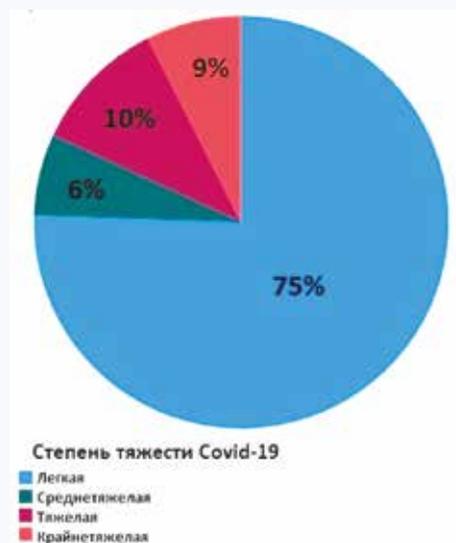


Рис. 1. Тяжесть течения новой коронавирусной инфекции среди исследуемых пациентов
Fig. 1. Severity of the course of novel coronavirus infection among studied patients

¹ См. предыдущ. сноску.

² World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: WHO; 2011. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839> (02.10.2023).

Критический уровень значимости $p < 0,05$. Статистический метод – критерий χ^2 .

С третьего дня наблюдения распространенность анемии в группе с тяжелым течением уменьшилась ($p = 0,02$) и не отличалась от группы легкого течения. К седьмым суткам сниженные уровни гемоглобина наблюдались у половины пациентов как в группе легкого, так и тяжелого течения (см. рис. 2).

На рисунке 3 представлена динамика изменений количества эритроцитов, гемоглобина и эритроцитарных индексов в госпитальном периоде. В первый день госпитализации отмечалось снижение количества эритроцитов и гемоглобина у больных с тяжелым течением инфекции относительно группы легкого течения. На третий и седьмой дни статистически значимых различий по данным параметрам между группами пациентов не установлено.

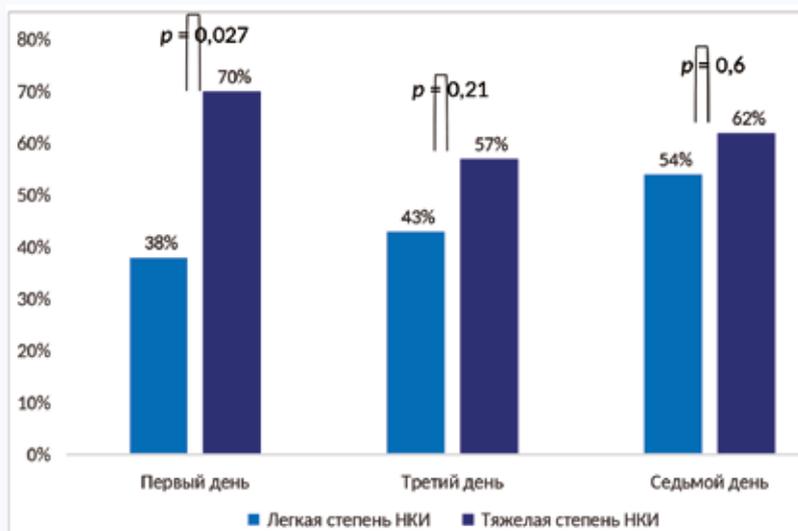


Рис. 2. Распространенность анемии среди больных новой коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести
Примечание: критический уровень значимости $p < 0,05$. Статистический метод – критерий χ^2 . НКИ – новая коронавирусная инфекция.

Fig. 2. Prevalence of anemia among patients with novel coronavirus infection depending on the severity
Note: the critical significance level is $p < 0.05$. Statistical method – criterion χ^2 .

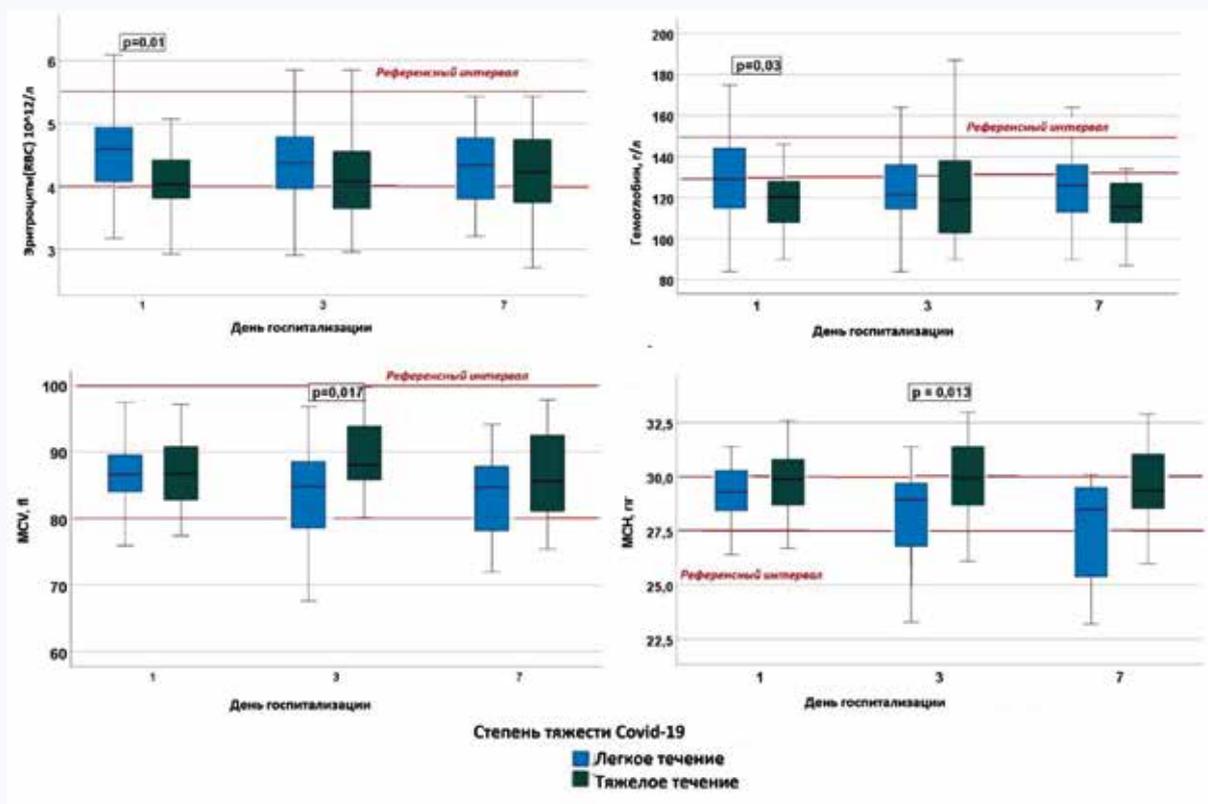


Рис. 3. Изменение количества эритроцитов, гемоглобина и эритроцитарных индексов у больных новой коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести в первый, третий и седьмой дни госпитализации
Примечание: критический уровень значимости $p < 0,05$. Статистический метод – критерий Манна – Уитни.

Fig. 3. Change in the number of erythrocytes, hemoglobin and erythrocyte indices in patients with novel coronavirus infection depending on the severity on the first, third and seventh day of hospitalization
Note: the critical significance level is $p < 0.05$. Statistical method – criterion Mann – Whitney.

Медианы по показателям среднего объема эритроцита (MCV) и средней концентрации гемоглобина (MCH) в первый и седьмой дни наблюдения не различались между группами пациентов. К третьему дню в группе с тяжелым течением болезни отмечалось увеличение MCV и MCH, тогда как в группе с благоприятным развитием инфекции эти параметры оставались стабильными.

На рисунке 4 изображено изменение параметров, отражающих количество ретикулоцитов, концентрацию гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-Hb) и эритроцитах (Rbc-Hb) у пациентов с НКИ.

Медианы по количеству ретикулоцитов у пациентов обеих групп статистически значимо не различались и находились в пределах референсного диапазона. Значения параметра IRF (фракции незрелых ретикулоцитов) в первый день госпитализации находились на одном уровне

у пациентов обеих групп. К третьему дню у больных с тяжелым течением инфекции отмечалось увеличение данного показателя относительно группы благоприятного течения. Данная тенденция сохранялась и в седьмой день госпитализации.

Параметр, отражающий содержание гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-Hb), имел тенденцию к снижению на протяжении семидневного наблюдения всех исследуемых групп по сравнению с референсным интервалом. Группа пациентов с тяжелым течением инфекции отличалась значимым снижением показателя Ret-Hb в первый и третий дни наблюдения по сравнению с группой легкого течения.

Концентрация гемоглобина в эритроцитах (Rbc-Hb) в первый и третий дни у пациентов с тяжелым течением была выше по сравнению с больными, переносившими инфекцию в легкой степени.

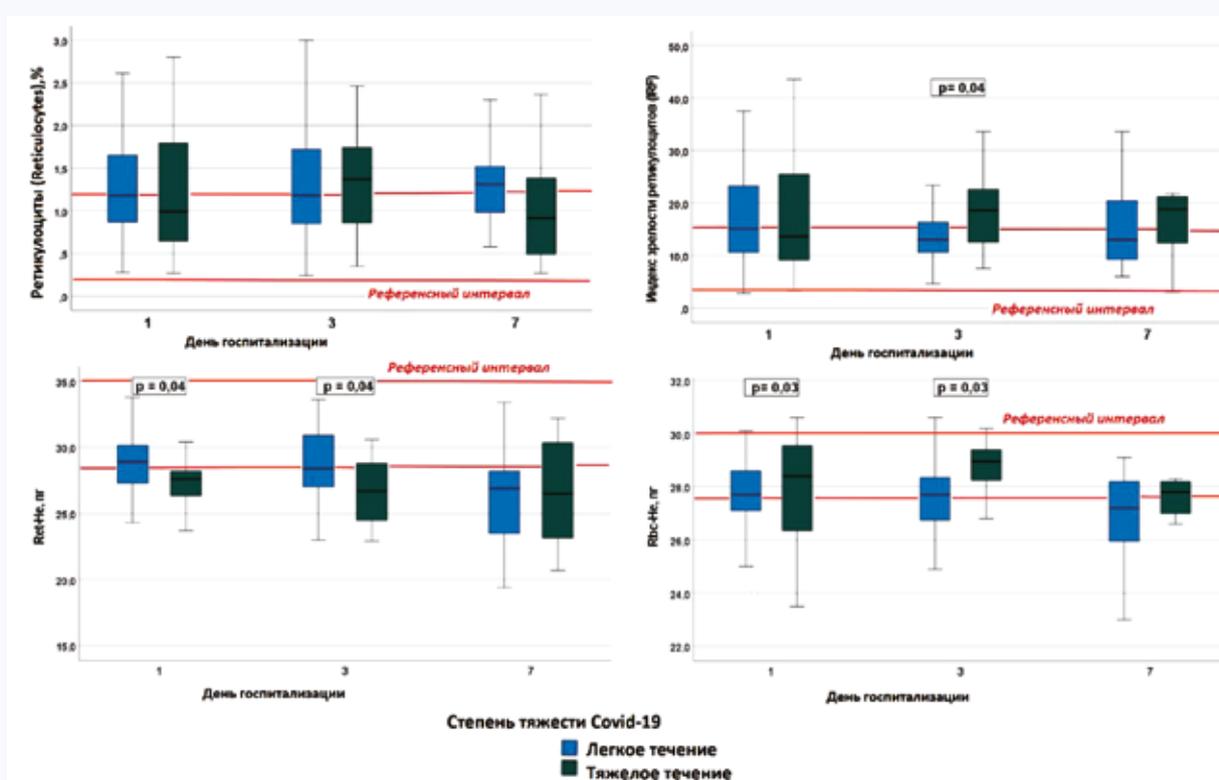


Рис. 4. Динамика количества ретикулоцитов, фракции незрелых ретикулоцитов, концентрации гемоглобина в ретикулоцитах и эритроцитах у больных новой коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести в первый, третий, седьмой дни госпитализации
Примечание: критический уровень значимости $p < 0,05$. Статистический метод – критерий Манна – Уитни.

Fig. 4. Dynamics of the number of reticulocytes, fraction of immature reticulocytes, hemoglobin in reticulocytes and erythrocytes in patients with novel coronavirus infection depending on the severity on the first, third and seventh day of hospitalization
Note: the critical significance level is $p < 0.05$. Statistical method – criterion Mann – Whitney.

Количество ядродержащих эритроцитов в крови пациентов с тяжелым течением болезни было значительно большим, чем у больных с легкой формой инфекции на всем протяжении наблюдения (рис. 5).

Значения Delta-Hb, отражающего разницу между количеством гемоглобина в эритроцитах и ретикулоцитах, показали значимые отличия при сравнении, и в группе с тяжелым течением данный показатель имел отрицательные значения, что означает недостаточную гемоглобинизацию ретикулоцитов, тогда как у пациен-

тов с легкой формой инфекции он был больше нуля (см. рис. 5).

Причина недостаточной гемоглобинизации ретикулоцитов, по-видимому, заключается в снижении биодоступного железа в сыворотке крови. Это подтверждается сниженной концентрацией сывороточного железа в обеих группах пациентов при повышенном уровне ферритина. Следует отметить значительное увеличение ферритина в группе пациентов с тяжелым течением по сравнению с группой благоприятного течения (табл. 3).

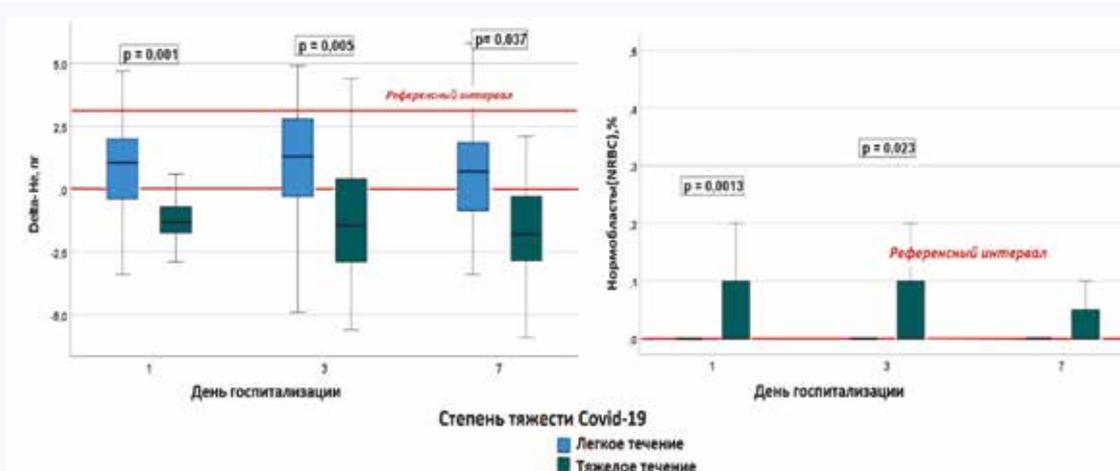


Рис. 5. Изменение количества Delta-Hb и нормобластов у больных новой коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести в первый, третий и седьмой дни госпитализации

Примечание: критический уровень значимости $p < 0,05$. Статистический метод – критерий Манна – Уитни.

Fig. 5. Change in the number of Delta-Hb and normoblasts in patients with novel coronavirus infection depending on the severity on the first, third and seventh day of hospitalization

Note: the critical significance level is $p < 0.05$. Statistical method – criterion Mann – Whitney.

Таблица 3. Значения показателей обмена железа и С-реактивного белка у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в первый день госпитализации

Table 3. Values of iron and novel coronavirus infection metabolism in patients with novel coronavirus infection on the first day of hospitalization

Показатели в первый день госпитализации	Референсный интервал	Легкая степень	Тяжелая степень	p
Железо, мкмоль/л	5,83–34,5	5,6 (4–8)	4,3 (2,7–6,1)	0,19
Ферритин, мкг/л	Муж.: 20–250 Жен.: 10–120	120 (101,3–301,4)	424 (132,5–603)	0,029
С-реактивный белок, мг/л	< 6	18,7 (7,9–56,2)	122,2 (48,6–197)	0,001

Примечание: критический уровень значимости $p < 0,05$. Статистический метод – критерий Манна – Уитни.

Изменение обмена железа, вероятно, связано с системным воспалительным ответом, что подтверждается отрицательной корреляционной связью С-реактивного белка с Delta-Hb ($R = -0,45$; $p = 0,001$) и сывороточным железом ($R = -0,3$; $p = 0,01$), а также положительной корреляционной связью между ферритином и С-реактивным белком ($R = 0,58$; $p = 0,003$).

Для того чтобы установить наиболее чувствительный параметр красной крови, позволяющий оценить клиническое течение НКИ, был проведен логистический ре-

грессионный анализ. Установлено, что нормобластемия увеличивает риск неблагоприятного течения болезни в 5 раз, отношение шансов (ОШ) 0,24 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,07–0,884). Анализ показал, что отрицательные значения Delta-Hb в 6 раз увеличивают шансы развития тяжелой степени НКИ, ОШ 6,2 (ДИ 95% 2–19) ($p = 0,002$).

А также данный параметр обладает высокой чувствительностью и специфичностью в определении тяжелого течения болезни (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика чувствительности и специфичности параметров клинического анализа крови в определении степени тяжести новой коронавирусной инфекции в первый день госпитализации пациентов

Table 4. Characteristics of the sensitivity and specificity of the parameters of a clinical blood test in determining the severity of novel coronavirus infection on the first day of hospitalization of patients

Независимая переменная	AUC	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Delta-Hb	0,76	0,63	0,88	0,008
Ret-He	0,63	0,35	0,9	0,323
Ретикулоциты %	0,6	0,3	0,9	0,14
Эритроциты	0,6	0,3	0,9	0,168
Индекс зрелости ретикулоцитов	0,6	0,28	0,9	0,342
Гемоглобин	0,53	0,2	0,8	0,289
MCH	0,2	0	0,5	0,675
Rbc-He	0,22	0	0,4	0,305

Примечание: AUC – площадь под кривой, ДИ – доверительный интервал, Delta-Hb – дельта гемоглобин, Ret-He – концентрация гемоглобина в ретикулоцитах, MCH – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, Rbc-He – концентрация гемоглобина в эритроцитах. Критический уровень значимости $p < 0,05$. Статистический метод – ROC-анализ.

Обсуждение

Появление новых лабораторных тестов, облегчающих диагностику состояния пациента, играет важную роль в обеспечении своевременного лечения его заболевания. Данное исследование показало, что параметры клинического анализа красной крови, характеризующие ретикулоциты, можно использовать для стратификации пациентов с НКИ по степени тяжести.

У половины исследуемых пациентов диагностирована анемия в первый день госпитализации. Наши данные подтверждаются европейскими исследованиями, где распространенность анемии среди COVID-положительных пациентов составила 61% [5].

Среди больных с тяжелым течением анемия выявлялась чаще, чем у пациентов с легкой формой болезни, такие данные соотносятся с результатами метаанализа 189 исследований, проведенного P.E. Taneri и соавт. [2].

Одной из причин анемии, сопровождающей острую вирусную инфекцию, может быть дизэритропоэз. Дифференцировка и созревание клеток эритроидного ряда в костном мозге происходит под действием синтезирующегося в почках и печени эритропоэтина [6]. Хорошо известно, что продукция данного гормона клетками юкстагломерулярного аппарата снижается под действием провоспалительных цитокинов, количество которых значительно увеличивается в крови больных с тяжелой формой НКИ [7, 8]. Следовательно, одним из последствий системного воспалительного ответа, сопровождающегося гиперцитокинемией, может быть блокировка синтеза эритропоэтина, приводящая к гибели дифференцирующихся нормобластов в костном мозге и снижению количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови [9].

На третьи сутки госпитализации отмечено увеличение значения среднего объема эритроцита (MCV) в группе тяжелых пациентов, что, вероятно, связано с появлением в кровяном русле незрелых ретикулоцитов (IRF), объем которых, как известно, больше, чем эритроцитов. Это свидетельствует о восстановлении эритропоэза в ответ на противовоспалительную терапию.

Интересно, что значения медиан MCH и Rbc-Hb оказались большими в группе пациентов с тяжелым течением в сравнении с группой благоприятного течения. Это объясняется тем, что данные параметры характеризуют насыщение гемоглобином популяции эритроцитов, образованных до болезни (время жизни эритроцита составляет 3 мес.), и свидетельствуют о неинформативности данных показателей в оценке тяжести острого инфекционного процесса.

В целом исследование эритроцитарного компонента, клеточного состава крови пациентов с НКИ позволило получить следующую картину. В результате гиперактивности иммунной системы в ответ на внедрение вируса в организм возникала гиперцитокинемия, приводящая к снижению эритропоэтина. Эритро- и нормобласты в костном мозге не получали стимуляцию к дифференцировке, в результате чего погибали [6]. Это подтверждает снижение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина у больных, в особенности у тех, кто тяжело переносил инфекцию. К третьему дню на фоне противовоспалительной терапии включались механизмы, направленные на восстановление популяции эритроцитов, что подтверждалось увеличением количества незрелых форм ретикулоцитов и MCV. Изменения в группах легкого и тяжелого течения были практически однонаправленны,

но более выражены у больных, тяжело переносивших инфекцию.

Появление нормобластов в периферической крови ассоциировалось с тяжелым течением болезни. Патогенез нормобластемии при инфекционных заболеваниях на сегодняшний день остается неизвестным, но имеющиеся исследования свидетельствуют о влиянии гипоксии и провоспалительных интерлейкинов на ранний выход эритроидных предшественников в периферическую кровь [10, 11]. Возможно, что нормобласты раньше покидают костный мозг в результате незрелости рецепторного аппарата, возникающей из-за ускоренного синтеза эритроцитов [12]. Опубликованные работы на эту тему свидетельствуют о высокой прогностической способности нормобластемии относительно развития критического состояния пациентов с патологией, вызванной инфекцией [13].

Действие воспаления, вызванного инфекцией, на эритропоэз заключалось не только в изменении количества и морфологии эритроцитов, но и в нарушении синтеза гемоглобина. На основании сниженной концентрации сывороточного железа и гиперферритинемии можно предположить, что произошло нарушение синтеза гема, патогенез которого заключается в блокировке биодоступного железа в клетках ретикуло-эндотелиальной системы под действием гепсидина [5]. Согласно последним публикациям, концентрация данного гормона в крови больных НКИ положительно коррелирует с тяжестью заболевания. [14]. Все дело в том, что синтез гепсидина увеличивается под действием провоспалительных цитокинов, а именно IL-6, IL-1, TNF- α , концентрации которых значительно возрастают при тяжелом течении НКИ [15].

Изменение параметров Ret-Hb и Delta-Hb ярко характеризовало тяжелое течение НКИ. Данные показатели отражают гемоглобинизацию эритроцитов в предшествующие 2–3 дня (время жизни ретикулоцита), это делает возможным оценку состояния больного в режиме реального времени [16]. Значение гемоглобина ретикулоцитов (Ret-Hb) в группе тяжелых больных было ниже референсного интервала, а также меньше, чем в группе пациентов с благоприятным течением. Разница между значениями гемоглобина эритроцитов и ретикулоцитов (Delta-Hb) у пациентов с тяжелым течением имела отрицательные значения. Эти данные свидетельствуют о гипохромном характере анемии, тогда как стандартный MCH этого не показал. В крупном европейском исследовании, проведенном Й. Линссен и соавт., отмечалось прогрессивное падение значений Delta-Hb у пациентов в критическом состоянии на протяжении 14 дней, что подтверждает полученные нами результаты [17].

По результатам регрессионного анализа установлено, что наиболее полезным тестом в стратификации пациентов по степени тяжести НКИ был Delta-Hb. Его снижение до отрицательных значений характеризовало тяжелое течение инфекции и отрицательно коррелировало с показателями C-реактивного белка.

Заключение

Таким образом, установлено, что у исследуемых пациентов развивалась анемия, которая имела нормоцитарный, норморегенераторный характер с тенденцией к гипохромии. Тяжелое течение болезни уже в первый день наблюдения характеризовалось снижением гемоглобинизации ретикулоцитов, что проявлялось уменьшением значений Delta-Hb. Данный параметр характеризует

интенсивность воспалительного процесса, и его можно использовать для быстрой стратификации клинического состояния пациентов, так как его измерение не требует

дополнительного забора крови и других манипуляций, поскольку выполняется одновременно с общим клиническим анализом крови.

Литература / References

- World Health Organization. Updated strategy fight against COVID-19. Geneva: WHO; 2020. URL: https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/COVID19-strategy-update-2020-ru.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19_02_10_2023.
- Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):6–16.
Bazdyrev E.D. Coronavirus disease: a global problem of the 21st century. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):6–16. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16.
- Tao Z., Xu J., Chen W., Yang Z., Xu X., Liu L. et al. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study. *J. Med. Virol.* 2021;93(3):1478–1488. DOI: 10.1002/jmv.26444.
- Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(7):1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
- Bergamaschi G., Borrelli de Andreis F., Aronico N., Lenti M.V., Barteselli C., Merli S. et al. Anemia in patients with COVID-19: Pathogenesis and clinical significance. *Clin. Exp. Med.* 2021;21(2):239–246. DOI: 10.1007/s10238-020-00679-4.
- Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. М.: Триада, 2016:368.
Lugovskaya S.A., Pochtar M.E. Atlas of Hematology. M.: Triada, 2016:368. (In Russ.).
- Jelkmann W.E., Fandrey J., Frede S., Pagel H. Inhibition of erythropoietin production by cytokines. Implications for the anemia involved in inflammatory states. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1994;718:300–309; discussion 309–311.
- Анисенкова А.Ю., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Макаренко С.В., Мосенко С.В. и др. Цитокиновый шторм при COVID-19 (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2021;(1(78)):89–95.
Anisenkova A.Yu. Vologzhanin D.A., Golota A.S., Kamilova T.A., Makarenko S.V., Mosenko S.V. et al. Cytokine storm in COVID-19 (scientific review). *Preventive and Clinical Medicine*. 2021;(1(78)):89–95. (In Russ.). DOI: 10.47843/2074-9120_2021_1_89.

- Ehrenreich H., Weissenborn K., Begemann M., Busch M., Vieta E., Miskowiak K.M. Erythropoietin as candidate for supportive treatment of severe COVID-19. *Mol. Med.* 2020;26:58. DOI: 10.1186/s10020-020-00186-y.
- Stachon A., Bolulu O., Holland-Letz T., Krieg M. Association between nucleated red blood cells in blood and the levels of erythropoietin, interleukin 3, interleukin 6, and interleukin 12p70. *Shock*. 2005;24(1):34–39. DOI: 10.1097/01.shk.0000164693.11649.91.
- Ward H.P., Holman J. The association of nucleated red cells in the peripheral smear with hypoxemia. *Ann. Intern. Med.* 1967;67(6):1190–1194. DOI: 10.7326/0003-4819-67-6-1190.
- Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Лекция 1. Эритропоэз и его регуляция. Общие характеристики эритроцитов, их свойств и функций. *Успехи современного естествознания*. 2015;(1–2):325–328.
Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N. Lecture 1. Erythropoiesis and its regulation. General characteristics of erythrocytes, their properties and functions. *Successes of modern natural science*. 2015;(1–2):325–328. (In Russ.). URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=3484> (02.10.2023).
- Jenkins P.M., Al Daoud F., Mercer L., Scholten D., Wong K., Perinjelil V. et al. The presence of nucleated red blood cells as an indicator for increased mortality and morbidity in burn patients. *J. Burn. Care Res.* 2021;42(6):1210–1214. DOI: 10.1093/jbcr/irab035.
- Peng D., Gao Y., Zhang L., Liu Z., Wang H., Liu Y. The relationship between hepcidin-mediated iron dysmetabolism and COVID-19 severity: A meta-analysis. *Front. Public Health.* 2022;10:881412. DOI: 10.3389/fpubh.2022.881412.
- Las Cuevas Allende R., Díaz de Entresotos L., Conde Díez S. Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Med. Clin. English, Spanish*. 2021;156(5):235–242. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.07.035.
- Chinudomwong P., Binyasing A., Trongsakul R., Paisooksantivatana K. Diagnostic performance of reticulocyte hemoglobin equivalent in assessing the iron status. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020;34(6):e23225. DOI: 10.1002/jcla.23225.
- Linssen J., Ermens A., Berrevoets M., Seghezzi M., Previtali G., van der Sar-van der Brugge S. et al. A novel haemocytometric COVID-19 prognostic score developed and validated in an observational multicentre European hospital-based study. *Elife*. 2020;9:e63195. DOI: 10.7554/eLife.63195.

Информация о вкладе авторов

Слесарева Т.А., Груздева О.В. разработали концепцию исследования, занимались сбором и оформлением базы данных, статистической обработкой полученной информации, написанием рукописи, ее редакцией и оформлением.

Кузьмина А.А. собирала биологический материал, проводила лабораторные исследования, занималась сбором и оформлением базы данных.

Алексеенко А.В., Баздырев Е.Д., Гофман Л.С. предоставили клинические данные о пациентах.

Дылева Ю.А., Белик Е.В., Учасова Е.Г. систематизировали клиническую информацию о пациентах, участвовали в статистической обработке данных.

Тарасова О.Л. редактировала рукопись, утвердила окончательный вариант статьи.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Information on author contributions

Slesareva T.A., Gruzdeva O.V. fundamental research, data collection and processing, statistical processing of obtained information, manuscript writing, editing and designing.

Kuzmina A.A. biological material collection, database research, collection and registration of laboratory data.

Alekseenko A.V., Bazdyrev E.D., Hoffman L.S. patient data providing.

Dyleva Yu.A., Belik E.V., Uchasova E.G. clinical data systematization.

Tarasova O.L. manuscript editing, approval of the final selection of the article.

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest related to the publication of this article.

Сведения об авторах

Слесарева Тамара Александровна, аспирант кафедры патологической физиологии, КемГМУ Минздрава России; врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ КККД, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0003-0749-4093>.

E-mail: soloveva081296@mail.ru.

Information about the authors

Tamara A. Slesareva, Graduate Student, Department of Pathological Physiology, Kemerovo State Medical University; Doctor, Clinical Laboratory Diagnostics, Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0003-0749-4093>.

E-mail: soloveva081296@mail.ru.

Кузьмина Анастасия Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ КККД, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-4807-7686>.

E-mail: stusha76@mail.ru.

Алексеев Алексей Владимирович, канд. мед. наук, заведующий отделением неотложной кардиологии, ГБУЗ КККД, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-8866-886X>.

E-mail: alekav@kemcardio.ru.

Тарасова Ольга Леонидовна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии, КемГМУ Минздрава России, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-7992-645X>.

E-mail: pphys@kemsma.ru.

Дылева Юлия Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза отделения диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-6890-3287>.

E-mail: dyleva87@yandex.ru.

Белик Екатерина Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, отделение диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0003-3996-3325>.

E-mail: sionina.ev@mail.ru.

Учасова Евгения Геннадьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, отделение диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0003-4321-8977>.

E-mail: evg.uchasova@yandex.ru.

Баздырев Евгений Дмитриевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>.

E-mail: edb624@mail.ru.

Гофман Людмила Сергеевна, врач-пульмонолог, ГАУЗ КОКБ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0001-6867-5694>.

E-mail: shelly.shell538@gmail.com.

Груздева Ольга Викторовна, д-р мед. наук, профессор РАН, заведующий лабораторией исследования гомеостаза, отделение диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ; заведующий кафедрой медицинской биохимии, КемГМУ Минздрава России, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0002-7780-829X>.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

 **Слесарева Тамара Александровна**, e-mail: soloveva081296@mail.ru.

Поступила 28.07.2023;
рецензия получена 25.09.2023;
принята к публикации 16.10.2023.

Anastasia A. Kuzmina, Doctor, Clinical Laboratory Diagnostics, Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-4807-7686>.

E-mail: stusha76@mail.ru.

Alexey V. Alekseenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Cardiology, Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-8866-886X>.

E-mail: alekav@kemcardio.ru.

Olga L. Tarasova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-7992-645X>.

E-mail: pphys@kemsma.ru.

Yuliya A. Dyleva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Homeostasis, Research Department of Diagnosis of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-6890-3287>.

E-mail: dyleva87@yandex.ru.

Ekaterina V. Belik, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Homeostasis, Research Department of Diagnosis of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0003-3996-3325>.

E-mail: sionina.ev@mail.ru.

Evgenia G. Uchasova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Homeostasis, Research Department of Diagnosis of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0003-4321-8977>.

E-mail: evg.uchasova@yandex.ru.

Evgeniy D. Bazdyrev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>.

E-mail: edb624@mail.ru.

Lyudmila S. Gofman, Pulmonologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0001-6867-5694>.

E-mail: shelly.shell538@gmail.com.

Olga V. Gruzdeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory for Homeostasis, Research Department of Diagnosis of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Head of the Department of Medical Biochemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-7780-829X>.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

 **Tamara A. Slesareva**, e-mail: soloveva081296@mail.ru.

Received 28.07.2023;
review received 25.09.2023;
accepted for publication 16.10.2023.