

Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии

Бородулина Е.А.¹, Васнева Ж.П.², Вдоушкина Е.С.¹, Бородулин Б.Е.¹, Поваляева Л.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Россия); ² АО «Самарский диагностический центр» (443093, г. Самара, ул. Мяги, 7а, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Бородулина Елена Александровна, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Резюме

На фоне приоритетного внимания к пандемии COVID-19 встречаются и внебольничные пневмонии иного генеза. Выявление особенностей поражений лёгких при таких заболеваниях является актуальным в период распространения сезонных респираторных инфекций. Изучение динамики гематологических и гемостазиологических параметров крови у пациентов с пневмониями различного генеза в сравнительном аспекте представляет интерес в плане поиска предикторов прогноза развития заболеваний.

Цель. Сравнить особенности клинической симптоматики, гематологических и гемостазиологических показателей у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, и у пациентов с внебольничной пневмонией. **Материалы и методы.** Сформировано две группы: 1-я группа – 92 пациента с диагнозом «внебольничная пневмония, вызванная инфекцией COVID-19, средней тяжести», 2-я группа – 40 пациентов с диагнозом «внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония средней тяжести» в рамках одномоментного (cross-sectional) исследования.

Результаты. Было выявлено, что группа пациентов с COVID-19 характеризовалась более старшим возрастом (69 лет vs 39,3 года), более низкой температурой тела при поступлении (37,5 °C vs 38,85 °C), меньшим процентом сниженной сатурации кислорода (менее 89 % в 5,4 % случаев vs 10 % случаев). В большинстве случаев средние значения ряда гематологических показателей у пациентов с COVID-19 не выходили за рамки референсных. Лейкопения (ниже 4×10^9 кл./л) и лимфопения (ниже $1,1 \times 10^9$ кл./л) наблюдались в 26 % и 38 % случаев соответственно, тромбоцитопения (менее 100×10^9 кл./л) – в 12,2 %, гиперфибриногенемия (более 4 г/л) – в 65,3 % случаев. Выявлена прямая корреляционная связь уровней тромбоцитов с лейкоцитами ($R = 0,53$; $p < 0,001$) и лимфоцитами ($R = 0,29$; $p = 0,06$). По сравнению с пациентами 2-й группы, в среднем по группе пациентов с COVID-19 наблюдались значительно более низкие значения уровней лейкоцитов и лимфоцитов (в 2,5 раза каждый; $p < 0,001$) и повышенный уровень фибриногена (на 45 %; $p < 0,001$).

Заключение. У пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, выявлены особенности клинической симптоматики, гематологических и гемостазиологических показателей крови относительно внебольничной неспецифической пневмонии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, внебольничная пневмония, анализ крови

Для цитирования: Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 40-47. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.6.

Features of Hematological and Hemostasiological Parameters in Coronavirus Infection COVID-19 and Community-Acquired Pneumonia

Borodulina E.A.¹, Vasneva Zh.P.², Vdoushkina E.S.¹, Borodulin B.E.¹, Povalyaeva L.V.¹

¹ Samara State Medical University (Chapaevskaya str. 89, Samara 443099, Russian Federation);

² Samara Diagnostic Center (Myagi str. 7a, Samara 443093, Russian Federation)

Corresponding author: Elena A. Borodulina, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Abstract

Against the background of priority attention paid to the COVID-19 pandemic, there are also cases of community-acquired pneumonia of a different genesis. Identification of the features of lung lesions in such diseases is relevant during the spread of seasonal respiratory infections. The comparative study of the dynamics of hematological and hemostasiological parameters of blood in patients with pneumonia of various origins is of interest in terms of searching for predictors of the prognosis of the diseases development.

Aim. To compare the features of clinical symptoms, hematological and hemostasiological parameters in patients with pneumonia caused by COVID-19 and in patients with community-acquired pneumonia.

Materials and methods. During cross-sectional study two groups were formed: group 1 consisted of 92 patients diagnosed with moderate community-acquired pneumonia caused by COVID-19 infection; group 2 included 40 patients diagnosed with moderate community-acquired bilateral polysegmental pneumonia.

Results. It was found that patients with COVID-19 had an older age (69 vs 39.3 years), a lower body temperature at admission (37.5 vs 38.85 °C), a lower percentage of reduced oxygen saturation (less than 89 % in 5.4 % of cases vs 10 % of cases). In most cases, the average values of some hematological parameters in patients with COVID-19 did not go beyond the reference range. Leukopenia (below 4×10^9 cells/l) and lymphopenia (below 1.1×10^9 cells/l) were observed in 26 % and 38 % of cases respectively; thrombocytopenia (less than 100×10^9 cells/l) – in 12.2 % of cases; hyperfibrinogenemia (more than 4 g/l) – in 65.3 % of cases. A direct correlation was found between platelet levels and leukocytes ($R = 0.53$; $p < 0.001$) and lymphocytes ($R = 0.29$; $p = 0.06$). Compared with the patients of the group 2,

on average, patients with COVID-19 had significantly lower levels of leukocytes and lymphocytes (2.5 times each; $p < 0.001$) and an increased level of fibrinogen (by 45 %; $p < 0.001$).

Conclusion. In patients with pneumonia caused by COVID-19, we revealed the particular features of clinical symptoms, hematological and hemostasiological blood parameters compared to community-acquired nonspecific pneumonia.

Key words: coronavirus infection, pandemic, COVID-19, computed tomography, pneumonia, hemostasiological analysis

For citation: Borodulina E.A., Vasneva Zh.P., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V. Features of Hematological and Hemostasiological Parameters in Coronavirus Infection COVID-19 and Community-Acquired Pneumonia. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 40-47. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.6.

Глобальное распространение новой коронавирусной инфекции с января 2020 года приковало к себе внимание всего мирового сообщества. ВОЗ объявила новое заболевание пандемией COVID-19, являющейся чрезвычайной ситуацией международного значения [1, 2, 3]. По официальным данным, в России первые случаи диагностирования коронавирусной инфекции появились с начала апреля 2020 года [4, 5, 6].

Анализ публикационной активности по данной тематике показал, что на время начала пандемии в России (13 апреля 2020 года) в ресурсах PubMed/Medline было опубликовано 3814 статей авторов из Китая и Европы, посвящённых исследованию пациентов с коронавирусной инфекцией [7, 8]. Результаты исследований китайских авторов в период начала пандемии – с конца 2019 года по март 2020 года – показали, что средний возраст пациентов составлял от 38 до 67 лет, мужчины поражались чаще; течение болезни было разной степени выраженности, тяжёлое течение отмечали от 14,1 % до 45,3 % [9, 10]. Отмечено наличие многочисленных микротромботических процессов в различных тканях организма, высокий риск развития ДВС-синдрома и, как следствие, более частое назначение искусственной вентиляции лёгких [3, 11, 12, 13].

Очевидно, что в основе микротромботических явлений при коронавирусной инфекции лежат нарушения в системе свёртывания крови, в том числе в тромбоцитарном звене пациентов. Принимая во внимание, что с возрастом уровень тромбоцитов у 35 % мужчин и 25 % женщин снижается, становится понятной большая удельная доля пожилых и мужчин с тромбоцитопенией среди пациентов с коронавирусной инфекцией. Кроме того, у пожилых людей, как мужчин, так и женщин, тромбоциты обладают большей склонностью к агрегации относительно молодых людей, что ещё более усиливается при патологических состояниях [14]. Кроме того, на функциональные и количественные характеристики тромбоцитов и их фракций могут влиять как внешние, так и внутренние факторы [15, 16, 17, 18].

Любая вирусная инфекция вызывает системный воспалительный ответ и нарушает баланс между прокоагуляционными и антикоагуляционными механизмами гемостаза. В результате исследований прошлых лет получены доказательства о вовлечённости множества факторов в этот процесс [19, 20, 21]. В процессе антигенного распознавания тромбоциты активируются и взаимодействуют с лейкоцитами с целью элиминации патогена путём активации лейкоцитов и формирования сгустка [22].

На основании результатов опубликованных работ китайских учёных наиболее актуальными в изучении данной инфекции признаются как гематологические (тромбоциты, лимфоциты, лейкоциты, нейтрофилы), так и гемостазиологические (протромбиновое время, фибриноген, уровень Д-димеров и др.) параметры. Кроме того, эпидемиологические и гематологические харак-

теристики при коронавирусной инфекции могут иметь особенности, зависящие как от профиля циркулирующих штаммов COVID-19, так и от региональных генетических и иммунологических характеристик популяции [8, 23].

В период приоритетного внимания к пандемии COVID-19 надо отметить, что, помимо «ковидной пневмонии», встречаются и внебольничные пневмонии иного генеза. В связи с этим дифференциальная диагностика пневмоний, особенно в период распространения сезонных респираторных инфекций, представляется особенно актуальной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить особенности клинической симптоматики, гематологических и гемостазиологических показателей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и пациентов с внебольничной неспецифической пневмонией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование проводили в городской больнице, имеющей два пульмонологических стационарных отделения. В период начала пандемии коронавирусной инфекции в регионе создано отделение для пациентов с диагнозами «новая коронавирусная инфекция (подтверждённая обнаружением ПЦР-РНК SARS-CoV-2 или высоковероятная)», «внебольничная пневмония, вызванная инфекцией COVID-19». Получено заключение локального этического комитета при ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4» о соблюдении этических норм при проведении исследования (выписка № 2 из протокола № 3 от 28.01.2021)

Критериями включения в группы для проведения сравнительного анализа были: средняя степень тяжести процесса, поражение лёгких по данным КТ до 50 %, анализ на РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР. В исследование не включались пациенты с тяжёлой хронической сопутствующей патологией (онкология, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания) и ВИЧ-инфекцией.

Сформировано две группы: 1-я группа (группа изучения) – 92 пациента с диагнозом «внебольничная пневмония, вызванная инфекцией COVID-19, средней тяжести», подтверждённая обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР; 2-я группа (группа сравнения) – 40 пациентов с диагнозом «внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести, с отрицательным анализом ПЦР на SARS-CoV-2».

У всех пациентов проводилось стандартное обследование в соответствии с существующими рекомендациями. Анализ показателей ОАК (содержание лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов) выполнялся с использованием гематологического анализатора Medonic 20. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли по методу Солли. В качестве интегральных

показателей ОАК высчитывали индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) и коэффициент (К), характеризующий отношение процентного содержания нейтрофилов к процентному содержанию лимфоцитов. Лабораторные показатели системы гемостаза (фибриноген по Клауссу, уровень протромбина по Квику (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО)) определяли с использованием коагулометра AutoClot (RAL, Испания).

Данные заносились в стандартизированную базу для сбора данных «Мониторинг госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19» (Свидетельство о государственной регистрации № 2020622119). У всех пациентов оценивалась степень поражения лёгочной ткани по результатам компьютерной томографии (КТ), сатурация кислорода периферической крови (SpO₂) измерялась с использованием напалечного пульсоксиметра (диапазон измерения SpO₂ 35–100 %, шаг 1 %). Оценка степени тяжести поражения лёгких проводилась по системе SMRT-CO [24].

Анализ показателей был проведён в рамках одномерного (cross-sectional) исследования. Статистическую обработку проводили с использованием программы SPSS 5.0 (SPSS Inc.). Расчёт размера выборки был произведён с использованием номограммы Альтмана. Соответствие нормальному закону распределения определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случае соответствия характера распределения нормальному использовали среднее арифметическое (X_{ср.}) и стандартное отклонение (SD). Уровень статистической значимости (p_{Стьюдент}) определяли по t-критерию Стьюдента. В случае отклонения распределения от нормального использовали медиану (Me), 25-й и 75-й квартили, для сравнения средних значений – ранговый критерий Манна – Уитни (p_{Манн – Уитни}).

Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й группе средний возраст обследуемых составил 69 ± 1,2 года, среди которых 35,9 % (n = 33) – женщины, 64,1 % (n = 59) – мужчины. В группе сравнения средний возраст обследуемых составил 39,3 ± 8,4 года, среди которых 32,5 % (n = 13) – женщины, 67,5 % (n = 27) – мужчины (p < 0,05). При поступлении температура тела в среднем по 1-й группе была 37,5 °C (выше 38 °C в 37 % случаев (n = 34)), в группе сравнения – 38,85 °C (выше 38 °C – в 42,5 % случаев (n = 17)).

По данным научных публикаций, по регионам Поволжья средний возраст заболевших COVID-19 составил 59–69 лет, удельная доля пациентов в возрасте от 45 до 65 лет достигала 45 %; статистически значимых отличий по полу и возрасту заболевших в разных регионах не выявлено [25, 26].

Всем пациентам проведена компьютерная томография (КТ) лёгких. По данным КТ двустороннее поражение лёгочной ткани в 1-й группе было обнаружено в 94,57 % (n = 87), во 2-й группе – в 90 % (n = 36) случаев. Выраженных отличий по объёму поражения не отмечено.

В 1-й группе при поступлении сатурация кислорода периферической крови менее 89 % отмечена в 5,43 % (n = 5), от 90 до 94 % – в 31,5 % (n = 29), 95–99 % – у 63,04 % (n = 58) случаев; во 2-й группе – в 10 % (n = 4), 32,5 % (n = 13) и 57,5 % (n = 23) случаев соответственно.

В течение первых суток поступления до начала антибактериальной терапии пациентам группы сравнения с отрицательным анализом на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР (n = 40) проводился бактериологический анализ мокроты на выявление возбудителей в 87,5 % (n = 35) слу-

Таблица 1

Показатели ОАК и системы гемостаза пациентов с COVID-19 и группы сравнения

Table 1

Indicators of CBC and hemostasis system in patients with COVID-19 and in comparison group

Показатели	Пациенты с COVID-19 (n = 92)		Группа сравнения (n = 40)		P _{Стьюдент}	P _{Манн – Уитни}
	X _{ср.} ± SD [min–max]	Me [Q25–Q75]	X _{ср.} ± SD [min–max]	Me [Q25–Q75]		
Лейкоциты, × 10 ⁹ кл./л [4–9]	6,13 ± 3,46 [1,2–16,7]	5 [3,9–6,8]	15,4 ± 4 [8–25]	14,2 [12,8–18]	< 0,001	< 0,001
Лимфоциты, × 10 ⁹ кл./л [1,1–3,2]	1,34 ± 0,72 [0,2–4,16]	1,25 [0,8–1,8]	3,4 ± 1,8 [0,5–8,7]	3,65 [2,4–3,65]	< 0,001	< 0,001
ИСЛ, ед. [1,92–2]	2,96 ± 2,3 [0,61 - 19]	2,26 [1,8–3,2]	2,2 ± 1,7 [0,3–11,4]	1,95 [1,35–2,4]	0,06	0,008
К, ед. [1,4–1,8]	4,1 ± 4,2 [0,7–31,3]	2,91 [2,14 –4,29]	2,8 ± 2,4 [0,3–15,2]	2,45 [1,55–3,3]	0,07	0,017
СОЭ, мм/ч [2–15]	16,4 ± 11,76 [2 - 65]	14 [7,5 –21,75]	35 ± 15,7 [10 - 65]	32,5 [22,75– 49,5]	< 0,001	< 0,001
Эритроциты, × 10 ¹² кл./л [3,8–5,6]	4,4 ± 0,58 [2,2–5,68]	4,5 [4–4,9]	4,4 ± 0,7 [1,7–6,1]	4,5 [4,1–4,9]	0,84	0,59
Тромбоциты, × 10 ⁹ кл./л [180–320]	190,13 ± 82,0 [34,5–418]	176,5 [122,7 -233]	186,3 ± 78,5 [76–340]	173 [122–220,5]	0,63	0,47
Фибриноген, г/л [2–4]	4,45 ± 1,1 [1,8–7,1]	4,6 [3,7–4,6]	3,07 ± 0,48 [0,45 - 4]	3,05 [2,8–3,4]	< 0,001	< 0,001
ПТИ, % [70–130]	75,7 ± 10,4 [38–99]	75 [71–82,5]	91,7 ± 17,7 [8,9–194,6]	91,7 [86,1–99,2]	< 0,001	< 0,001
МНО [0,8–1,2]	1,15 ± 0,25 [0,9–3,1]	1,14 [1,08 –1,16]	1,08 ± 0,13 [0,1–1,3]	1,09 [1–1,15]	0,008	0,005

Примечание. min – минимальное значение; max – максимальное значение; Q25 – 25-й квартиль; Q75 – 75-й квартиль.

чаев. Грамположительная флора была выявлена в 45,7 % (16/35), грамотрицательная – в 34,3 % (12/35) случаев.

Анализ показателей ОАК пациентов с COVID-19 показал, что средние значения тромбоцитов и эритроцитов не выходили за рамки референсных и не имели статистически значимых отличий в группах, тогда как уровни лейкоцитов и лимфоцитов у пациентов с COVID-19 относительно пациентов с неспецифической внебольничной пневмонией имеют статистически значимо более низкие средние значения (каждый – в 2,5 раза; $p < 0,001$) (табл. 1).

Лейкопения (ниже 4×10^9 кл./л) у пациентов с коронавирусной инфекцией наблюдалась в 26 % случаев, у пациентов с внебольничной пневмонией – в 12,2 %. Лимфопения (ниже $1,1 \times 10^9$ кл./л) у пациентов с коронавирусной инфекцией отмечалась в 38 % случаев, у пациентов с внебольничной пневмонией – в 26,8 % случаев. Лейкоцитоз (более 9×10^9 кл./л) у пациентов 1-й и 2-й групп регистрировался в 17,4 % и 75,6 % случаев соответственно.

У пациентов с COVID-19 отмечаются значительные изменения в соотношениях популяций белых клеток крови, что выражается более высокими значениями таких интегральных показателей, как ИСЛ (на 34,5 %; $p = 0,008$) и К (в 1,46 раза; $p = 0,017$) по сравнению с внебольничной пневмонией (табл. 1). Кроме того, в данной группе пациентов уровень СОЭ был в 2,13 раза ниже ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с внебольничной пневмонией.

При оценке показателей системы свёртывания у пациентов с COVID-19 было получено, что уровень фибриногена в среднем составил 4,45 г/л, что превышает показатели группы сравнения на 45 % ($p < 0,001$) (табл. 1). В 3,2 % случаев уровень фибриногена был ниже 2 г/л (рис. 1).

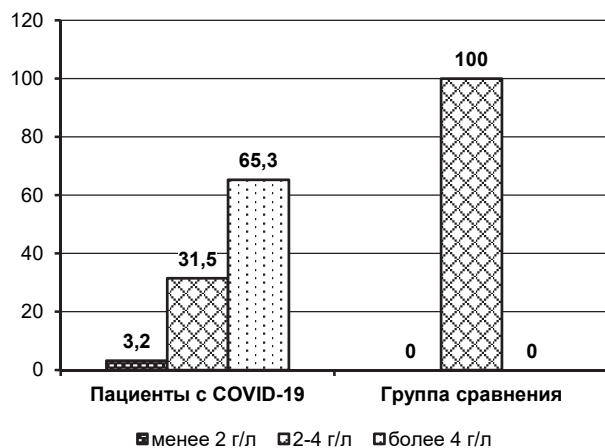


Рис. 1. Распределение показателей уровня фибриногена в группах, %

Fig. 1. Distribution of fibrinogen level indicators in groups, %

В первой группе пациентов выявлены выраженные отклонения средних значений показателей МНО и ПТИ относительно группы сравнения, что может свидетельствовать о наличии нарушений в системе свёртывания крови в сторону гиперкоагуляционных процессов (табл. 1).

Во многих работах численность тромбоцитов рассматривается в качестве критерия прогноза развития новой коронавирусной инфекции. Результаты зарубежных исследователей показывают, что в среднем у паци-

ентов с коронавирусной инфекцией тромбоцитопения наблюдается от 5 до 41,7 % случаев [27, 28]. Так, тромбоцитопения при средней тяжести заболевания отмечается в 36,2 % случаев, при тяжёлой форме – в 57,7 % случаев. Тромбоцитопения ниже 100×10^9 кл./л отмечается у 6 % пациентов со средней тяжестью заболевания, при более тяжёлом течении заболевания её частота составляет от 14 % до 19 %. У пациентов в критическом состоянии удельная доля тромбоцитопении может достигать 49 % [27]. Более частая встречаемость тромбоцитопении отмечается у пациентов с COVID-19 в тяжёлом состоянии [9, 29].

В данном исследовании тромбоцитопения (менее 100×10^9 кл./л) наблюдалась в 12,2 % случаев у пациентов с COVID-19, в группе пациентов с внебольничной пневмонией – в 11,4 %. Средние значения уровней тромбоцитов сравниваемых групп статистически значимых отличий не имели (рис. 2).

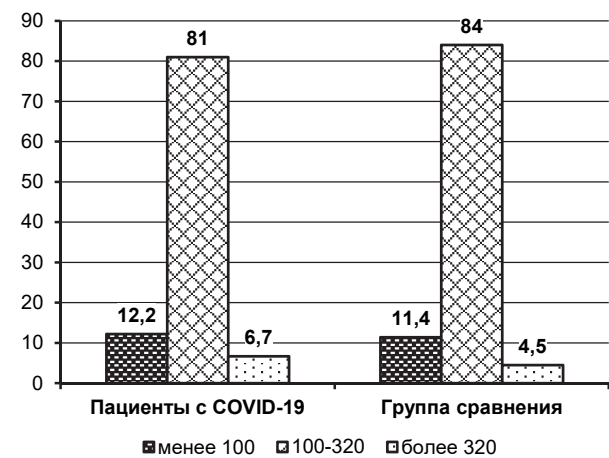


Рис. 2. Распределение показателей количества тромбоцитов ($\times 10^9$ кл./л) в изучаемых группах, %

Fig. 2. Distribution of platelet count indicators ($\times 10^9$ cells/l) in the groups, %

По литературным данным, наблюдаются и разные уровни снижения численности тромбоцитов. Так, по результатам исследования китайских авторов, средний уровень тромбоцитов у пациентов с подтверждённой коронавирусной инфекцией колеблется от 159 до 206×10^9 кл./л [27, 28], у мужчин и лиц старшего возраста достигает более низких значений – 105 ($92-116 \times 10^9$ кл./л) [9]. В исследовании 380 человек с коронавирусной инфекцией уровень тромбоцитов в среднем составил $189,5$ ($121,5-271 \times 10^9$ кл./л): при средней тяжести заболевания – 198 ($145,5-249,5 \times 10^9$ кл./л), при тяжёлом течении повышался до 227 ($142,5-328 \times 10^9$ кл./л), а при критическом состоянии, наоборот, резко снижался и достигал 105 ($55,75-200,75 \times 10^9$ кл./л) [28].

Анализ характера распределения уровня тромбоцитов в сравниваемых группах не выявил статистически значимых различий. Среднее значение показателей количества тромбоцитов в группах находилось в пределах референсных значений: в группе пациентов с COVID-19 – $190,13$ ($34,5-418 \times 10^9$ кл./л), в группе с внебольничной неспецифической пневмонией – $186,3$ ($76-340 \times 10^9$ кл./л) ($p = 0,63$) (табл. 1).

В большинстве работ у пациентов с COVID-19 и с тромбоцитопенией были отмечены более высокая

Корреляционные зависимости показателей в группе пациентов с коронавирусной инфекцией

Table 2

Correlation dependences of indicators in the group of patients with coronavirus infection

Показатели	R / p			
	Тромбоциты, × 10 ⁹ кл./л	Фибриноген, г/л	ПТИ, %	МНО, ед.
Возраст	-0,1 / 0,3	-0,22* / 0,04	-0,03 / 0,8	0,16 / 0,1
Пол	0,02 / 0,8	-0,24* / 0,02	0,2 / 0,055	-0,09 / 0,4
Лейкоциты, × 10 ⁹ кл./л	0,53* / < 0,001	0,25* / 0,02	0,2 / 0,06	0,13 / 0,2
Лимфоциты, × 10 ⁹ кл./л	0,29* / 0,006	-0,003 / 1,0	-0,17 / 0,1	0,03 / 0,8
Тромбоциты, × 10 ⁹ кл./л	-	-0,12 / 0,2	0,01 / 0,9	-0,07 / 0,5
ПТИ, %	0,01 / 0,9	0,01 / 0,9	-	-0,7* / < 0,001
МНО, ед.	-0,07 / 0,5	-0,08 / 0,4	-0,7* / < 0,001	-

Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень статистической значимости; * – различия статистически значимы при p < 0,05

смертность и более частое применение неинвазивной вентиляции лёгких [10, 28].

По данным зарубежных исследователей, у пациентов с тромбоцитопенией (менее 100 × 10⁹ кл./л) наблюдаются и статистически значимо более низкие показатели лейкоцитов (в среднем – 3,9 × 10⁹ кл./л vs 5 × 10⁹ кл./л), лимфоцитов (в среднем – 0,8 × 10⁹ кл./л vs 1,1 × 10⁹ кл./л) [10].

В нашем исследовании уровень лейкоцитов у пациентов с тромбоцитопенией (менее 100 × 10⁹ кл./л) в среднем составил 4 × 10⁹ кл./л (vs 6,4 × 10⁹ кл./л), лимфоцитов – 1,0 × 10⁹ кл./л (vs 1,4 × 10⁹ кл./л). При этом отмечается прямая корреляционная связь между численностью тромбоцитов и лейкоцитов (R = 0,53; p < 0,001). При уровне тромбоцитов более 100 × 10⁹ кл./л численность лейкоцитов и лимфоцитов была выше – 6,4 × 10⁹ кл./л (1,7–16,7 × 10⁹ кл./л) и 1,4 × 10⁹ кл./л (0,2–3,8 × 10⁹ кл./л) соответственно.

Наличие как гипер-, так и гипофибриногенемии у пациентов с COVID-19 отмечается в работах многих авторов. Так, по данным исследования китайских авторов, уровень фибриногена в среднем по группе пациентов с коронавирусной инфекцией составлял 4,37 (3,39–5,46) г/л: для пациентов средней тяжести – 4,29 (3,42–5,23) г/л, для тяжёлых пациентов – 4,8 (3,62–5,96) г/л. Для пациентов, находящихся в критическом состоянии, было выявлено статистически значимое снижение уровня фибриногена, который в среднем составлял 3,96 (2,6–5,14) г/л. Кроме того, в этой группе пациентов в 20 % случаев уровень фибриногена был ниже 2 г/л. [28]

В нашем исследовании уровень фибриногена у пациентов с COVID-19 в среднем составил 4,45 г/л, в группе пациентов с внебольничной пневмонией – 3,07 (0,45–4) г/л. Доля пациентов с COVID-19 средней тяжести заболевания и с гипофибриногенемией (ниже 2 г/л) составила 3,2 %.

Изучены корреляционные зависимости гемостазиологических (ПТИ, МНО, фибриноген) и гематологических (тромбоциты, лимфоциты, лейкоциты) показателей в обеих группах. В группе пациентов с COVID-19 выявлена слабая прямая корреляционная связь уровня фибриногена с уровнем лейкоцитов, женским полом и обратная – с возрастом. Отмечено отсутствие корреляционной зависимости уровня тромбоцитов и гемостазиологических показателей (ПТИ, МНО) на фоне сильной обратной корреляционной связи ПТИ и МНО (R = -0,7; p < 0,001), выявлена прямая корреляционная связь уровней тром-

боцитов с лейкоцитами (R = 0,53; p < 0,001) и лимфоцитами (R = 0,29; p = 0,06) (табл. 2).

В группе пациентов с внебольничной пневмонией наблюдается аналогичная картина: выявлены корреляционные зависимости численности тромбоцитов с лейко- и лимфоцитами (R = 0,43; p < 0,001 и R = 0,26; p = 0,01 соответственно) (табл. 2).

Выявленные в нашем исследовании корреляционные зависимости между количественным содержанием тромбоцитов и лейко- и лимфоцитов, уровня фибриногена с количеством лейкоцитов могут служить доказательством существующего мнения, что продукция медиаторов иммунновоспалительной реакции при вирусной инфекции являются одним из внешних факторов, запускающих гиперкоагуляционные процессы в организме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнительном анализе результатов обследования представленных групп отмечено, что группа пациентов с COVID-19 старше по возрасту. Одним из процессов при пневмонии является лейкоцитоз, при этом степень увеличения числа лейкоцитов отражает степень воспаления и имеет прямую корреляционную связь с показателем СОЭ. Данной связи при поражении лёгких коронавирусной инфекцией не отмечено, в 26 % случаев у пациентов с коронавирусной инфекцией отмечается лейкопения (ниже 4 × 10⁹ кл./л), в 56,5 % случаев показатели уровня лейкоцитов находились в пределах референсных значений. Количественные показатели лейкоцитов и лимфоцитов, уровень СОЭ в среднем по группе пациентов с COVID-19 статистически значимо снижены, уровень фибриногена статистически значимо повышен.

При сравнительном анализе гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии выявленные отличия позволяют отметить отсутствие изменений, характерных для внебольничной пневмонии (повышение СОЭ и лейкоцитоз), что, возможно, исключает понятие «пневмония» в привычном смысле, и патогенетические предикторы поражения лёгких ещё будут изучаться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоци-

- ированной с вирусом 2019-CoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(1): 6-15. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15
2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Shen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Mil Med Res*. 2020; 7(1): 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
 3. Kissova J, Bulikova A, Ovesna P, Bourkova L, Penka M. Increased mean platelet volume and immature platelet fraction as potential predictors of thrombotic complications in BCR/ABL-negative myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol*. 2014; 100(5): 429-436. doi: 10.1007/s12185-014-1673-0
 4. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19. *Здоровье ребенка*. 2020; 15(2): 133-144. doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598
 5. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(2): 87-93. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93
 6. Самородская И.В., Ключников И.В. Проблемы диагностики и лечения COVID-19 на клиническом примере. *Врач*. 2020; 31(4): 19-25. doi: 10.29296/25877305-2020-04-04
 7. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М., Довгальюк И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения, профилактики инфекции у взрослых и детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19(2): 123-131. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105
 8. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020; 395(10231): 1225-1228. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9
 9. Gkaliagkousi E, Passacqualo G, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Platelet activation in essential hypertension: implications for antiplatelet treatment. *Am J Hypertens*. 2010; 23(3): 229-236. doi: 10.1038/ajh.2009.247
 10. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
 11. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50(4): 631-634. doi: 10.1515/CCLM.2011.806
 12. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7): 1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188
 13. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: Challenges for global health governance. *JAMA*. 2020; 323(8): 709-710. doi: 10.1001/jama.2020.1097
 14. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, Colomer D, Villamor N, Bellosillo B, et al. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: relationship with thrombosis occurrence and JAK2 V617F allele burden. *Am J Hematol*. 2009; 84(2): 102-108. doi: 10.1002/ajh.21338
 15. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020; 127: 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362
 16. Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018; 23: 1060-1081. doi: 10.2741/4633
 17. Sugiyama C, Ishizawa M, Kajita K, Morita H, Uno Y, Matsumura K, et al. Platelet aggregation in obese and diabetic subjects: association with leptin level. *Platelets*. 2007; 18(2): 128-134. doi: 10.1080/09537100600819115
 18. Van Gorp EC, Suharti C, ten Cate H, Dolmans WM, van der Meer JW, ten Cate JW, Brandjes DP. Review: Infectious diseases and coagulation disorders. *J Infect Dis*. 1999; 180(1): 176-186. doi: 10.1086/314829
 19. Мартусевич А.К. Система крови при инфицировании COVID-19: патогенетические механизмы нарушений и перспективы терапии. *Молекулярная медицина*. 2020; 18(5): 3-10. doi: 10.29296/24999490-2020-05-01
 20. Sevuk U, Bahadir MV, Altindag R, Baysal E, Yaylak B, Ay N, et al. Value of serial platelet indices measurements for the prediction of pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1243-1249. doi: 10.2147/TCRM.S89355
 21. Tsuruo T, Fujita N. Platelet aggregation in the formation of tumor metastasis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2008; 84(6): 189-198. doi: 10.2183/pjab.84.189
 22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
 23. Воробьев П.А., Момот А.П., Краснова Л.С., Воробьев А.П., Талипов А.К. Патогенез, диагностика, профилактика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020; 92(11): 51-56. doi: 10.26442/00403660.2020.11.000887
 24. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов П.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014; 14(4): 13-48. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48
 25. Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Бородулин Б.Е., Вдоушкина Е.С., Поваляева Л.В., Матеев К.А. Гематологические показатели при поражениях легких, вызванных инфекцией COVID-19. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(11): 676-683. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-676-682
 26. Венедиктова А.А., Саперкин Н.В., Дерябина О.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, перенесших COVID-19, в Нижегородской области. *МедуАль*. 2020; (2): 6-9. doi: 10.21145/2225-0026-2020-2-6-9
 27. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016; 213(5): 712-722. doi: 10.1093/infdis/jiv499
 28. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: A retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(9): e671-e678. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30217-9
 29. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(7): 934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994

REFERENCES

4. Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. COVID-19 pathogenesis. *Child's Health*. 2020; 15(2): 133-144. doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598. (In Russ.)
5. Nikiforov VV, Suranova TG, Chernobrovkina TYa, Yankovskaya YaD, Burova SV. Novel coronavirus infection (COVID-19): Clinical and epidemiological aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10(2): 87-93. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93. (In Russ.)
6. Samorodskaya IV, Klyuchnikov IV. Problems of diagnosis and treatment of COVID-19 on a clinical example. *The Doctor*. 2020; 31(4): 19-25. doi: 10.29296/25877305-2020-04-04. (In Russ.)
7. Starshinova AA, Kushnareva EA, Malkova AM, Dovgalyuk IF, Kudlai DA. New coronavirus infection: Features of the clinical course, the possibility of diagnosis, treatment, prevention of infection in adults and children. *Current Pediatrics*. 2020; 19(2): 123-131. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105. (In Russ.)
8. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020; 395(10231): 1225-1228. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9
9. Gkaliagkousi E, Passacquale G, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Platelet activation in essential hypertension: implications for antiplatelet treatment. *Am J Hypertens*. 2010; 23(3): 229-236. doi: 10.1038/ajh.2009.247
10. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
11. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50(4): 631-634. doi: 10.1515/CCLM.2011.806
12. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7): 1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188
13. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: Challenges for global health governance. *JAMA*. 2020; 323(8): 709-710. doi: 10.1001/jama.2020.1097
14. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, Colomer D, Villamor N, Bellósillo B, et al. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: relationship with thrombosis occurrence and JAK2V617F allele burden. *Am J Hematol*. 2009; 84(2): 102-108. doi: 10.1002/ajh.21338
15. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020; 127: 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362
16. Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018; 23: 1060-1081. doi: 10.2741/4633
17. Sugiyama C, Ishizawa M, Kajita K, Morita H, Uno Y, Matsumura K, et al. Platelet aggregation in obese and diabetic subjects: association with leptin level. *Platelets*. 2007; 18(2): 128-134. doi: 10.1080/09537100600819115
18. Van Gorp EC, Suharti C, ten Cate H, Dolmans WM, van der Meer JW, ten Cate JW, Brandjes DP. Review: Infectious diseases and coagulation disorders. *J Infect Dis*. 1999; 180(1): 176-186. doi: 10.1086/314829
19. Martusevich AK. The blood system during COVID-19 infection: Pathogenetic mechanisms of disorders and prospects for therapy. *Molecular Medicine*. 2020; 18(5): 3-10. doi: 10.29296/24999490-2020-05-01. (In Russ.)
20. Sevuk U, Bahadir MV, Altindag R, Baysal E, Yaylak B, Ay N, et al. Value of serial platelet indices measurements for the prediction of pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1243-1249. doi: 10.2147/TCRM.S89355
21. Tsuruo T, Fujita N. Platelet aggregation in the formation of tumor metastasis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2008; 84(6): 189-198. doi: 10.2183/pjab.84.189
22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
23. Vorobiev PA, Momot AP, Krasnova LS, Vorobiev AP, Talipov AK. Pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020; 92(11): 51-56. doi: 10.26442/00403660.2020.11.000887. (In Russ.)
24. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS, Avdeev SN, Tyurin IE, Rudnov VA, et al. Clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Russian Pulmonology*. 2014; 14(4): 13-48. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48. (In Russ.)
25. Borodulina EA, Vasneva ZhP, Borodulin BE, Vdoushkina ES, Povalyaeva LV, Mateesku KA. Hematological parameters for lung lesions caused by COVID-19 infection. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2020; 65(11): 676-683. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-676-682. (In Russ.)
26. Venediktova AA, Saperkin NV, Deryabina OI. Clinical and epidemiological characteristics of patients in the Nizhny Novgorod region after COVID-19. *MediAI*. 2020; (2): 6-9. doi: 10.21145/2225-0026-2020-2-6-9. (In Russ.)
27. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016; 213(5): 712-722. doi: 10.1093/infdis/jiv499
28. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: A retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(9): e671-e678. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30217-9
29. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(7): 934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994

Сведения об авторах

Бородулина Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Васнева Жанна Петровна – кандидат биологических наук, врач-лаборант, АО «Самарский диагностический центр»; доцент кафедры лазерных и биотехнических систем, ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева», e-mail: vasneva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7024-7031>

Вдоушкина Елизавета Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vdoushkina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6829>

Бородулин Борис Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8847-9831>

Поваляева Людмила Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: povalyaeva18@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2546-1837>

Information about authors

Elena A. Borodulina – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Phthiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Zhanna P. Vasneva – Cand. Sc. (Biol.), Laboratory Assistant, Samara Diagnostic Center; Associate Professor at the Department of Laser and Biotechnical Systems, Samara National Research University, e-mail: vasneva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7024-7031>

Elizaveta S. Vdoushkina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: vdoushkina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6829>

Boris E. Borodulin – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8847-9831>

Lyudmila V. Povalyaeva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: povalyaevalv8@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2546-1837>

Вклад авторов:

Бородулина Е.А. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обсуждение результатов, написание текста рукописи.

Васнева Ж.П. – статистическая обработка, обсуждение результатов, написание текста рукописи.

Вдоушкина Е.С. – получение данных для исследования, обсуждение результатов, написание текста рукописи.

Бородулин Б.Е. – обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, обсуждение результатов.

Поваляева Л.В. – получение данных для исследования, анализ полученных данных, обсуждение результатов.

Статья получена: 31.01.2021. Статья принята: 16.02.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.

Received: 31.01.2021. Accepted: 16.02.2021. Published: 26.02.2021.