

УДК 616.24-002-074

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ
И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ
И ТРОМБОЦИТОВ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019 (COVID-19)**

И.Т. Муркамилов

Обсуждаются проблемы системного воспаления с акцентом на Д-димер, прокальцитонин и С-реактивный белок крови (СРБ). Рассмотрены некоторые морфофункциональные показатели эритроцитов и тромбоцитов у 123 пациентов (59 мужчин и 64 женщины) с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Средний возраст обследованных пациентов составил $59,2 \pm 11,0$ лет. У всех участников исследования были оценены уровни Д-димера, прокальцитонина, СРБ, индексы эритроцитов и тромбоцитов. Среди пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией преобладали лица, проживающие в городской местности, а также пожилые люди. В момент госпитализации наличие признаков острой дыхательной недостаточности ($SpO_2 < 90\%$ на атмосферном воздухе в покое) отмечалось у 29,2 % пациентов, у 21,9 % – избыточная масса тела, у 28,4 % – ожирение I степени, у 86,9 % – увеличение частоты сердечных сокращений > 80 в минуту и повышение артериального давления у 57,6 % пациентов. Частота встречаемости повышения уровня СРБ (> 6 мг/л) составляла 88,6 %, Д-димера ($> 0,5$ мг/л) – 47,9 % и прокальцитонина ($> 0,5$ нг/мл) – 47,9 %. Была установлена отрицательная корреляция между уровнем Д-димера и числом эритроцитов периферической крови. Концентрация прокальцитонина положительно коррелировала с относительной шириной распределения эритроцитов и со средним объемом тромбоцитов. Отмечено, что у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией наблюдается высокая распространенность повышения маркеров воспаления (СРБ, прокальцитонин, Д-димер). При COVID-19 повышение уровня Д-димера увеличивает риск развития анемии. Подъем концентрации прокальцитонина крови вызывает структурное изменение эритроцитов и тромбоцитов.

Ключевые слова: COVID-19; воспаление; Д-димер; прокальцитонин; С-реактивный белок; эндотелий; эритроциты; тромбоциты.

**ЖАҢЫ КОРОНАВИРУС 2019 (COVID-19) ООРУСУНДА СЕЗГЕНҮҮ МАРКЕРЛЕРИ
МЕНЕН ЭРИТРОЦИТТЕРДИН ЖАНА ТРОМБОЦИТТЕРДИН
МОРФОФУНКЦИОНАЛДЫК АБАЛЫНЫН ОРТОСУНДАГЫ БАЙЛАНЫШ**

И.Т. Муркамилов

Бул макалада Д-димер, прокальцитонин жана С-реактивдүү кан протеинине (СРП) басым жасоо менен тутумдук сезгенүүнүн көйгөйлөрү талкууланат. 123 бейтаптын (59 эркек жана 64 аял) эритроциттеринин жана тромбоциттеринин айрым морфологиялык жана функционалдык параметрлери COVID-19 менен байланышкан пневмония менен каралат. Текшерилген бейтаптардын орточо жашы $59,2 \pm 11,0$ жашты түздү. Изилдөөнүн бардык катышуучуларында Д-димер, прокальцитонин, СРП, эритроциттер жана тромбоциттер индекстеринин деңгээли бааланган. COVID-19 менен байланышкан пневмония менен ооругандардын арасында шаар жергесинде жашаган адамдар, ошондой эле улгайган адамдар басымдуулук кылган. Ооруканага жаткыруу учурунда курч респиратордук жетишсиздиктин белгилери (эс алууда $SpO_2 < 90\%$) бейтаптардын 29,2 %, 21,9 % – ашыкча салмак, 28,4 % – I даражадагы семирүү, 86,9 % – жүрөктүн кагышынын > 80 мүнөтүнө 80ге жогорулашы жана кан басымынын жогорулашы – бейтаптардын 57,6 % да байкалган. СРП деңгээлинин жогорулашынын жыштыгы (> 6 мг/л) 88,6 %, Д-димер ($> 0,5$ мг/л) – 47,9 % жана прокальцитонин ($> 0,5$ нг/мл) – 47,9 % ды түздү. Д-димер деңгээли менен четки кандагы эритроциттер санынын ортосунда терс корреляция аныкталды. Прокальцитониндин концентрациясы эритроциттердин бөлүштүрүлүшүнүн салыштырмалуу кеңдиги жана тромбоциттердин орточо көлөмү менен оң корреляцияланган. COVID-19 менен байланышкан пневмония менен ооруган адамдарда сезгенүүнүн жогорулашы (СРП, прокальцитонин, Д-димер) жогору. COVID-19 менен ооруганда Д-димер деңгээлинин жогорулашы аз кандуулук коркунучун жогорулатат. Кандын прокальцитонин концентрациясынын жогорулашы эритроциттердин жана тромбоциттердин түзүмдүк өзгөрүшүн шарттайт.

Түйүндүү сөздөр: COVID-19; сезгенүү; Д-димер; прокальцитонин; С-реактивдүү протеин; эндотелий; эритроциттер; тромбоциттер.

THE RELATIONSHIP BETWEEN MARKERS OF INFLAMMATION
AND THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF ERYTHROCYTES
AND PLATELETS IN THE NEW CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)

I.T. Murkamilov

This article discusses the problems of systemic inflammation with an emphasis on D-dimer, procalcitonin and C-reactive blood protein (CRP). Some morphological and functional parameters of erythrocytes and platelets in 123 patients (59 men and 64 women) with COVID-19-associated pneumonia are considered. The average age of the examined patients was 59.2 ± 11.0 years. The levels of D-dimer, procalcitonin, CRP, erythrocyte and platelet indices were assessed in all study participants. Among patients with COVID-19-associated pneumonia, persons living in urban areas, as well as the elderly, predominated. At the time of hospitalization, the presence of signs of acute respiratory failure ($SpO_2 < 90\%$ in the ambient air at rest) was noted in 29.2 % of patients, in 21.9 % – overweight, in 28.4 % – degree I obesity, in 86, 9 % – an increase in heart rate > 80 per minute and an increase in blood pressure – in 57.6 % of patients. The frequency of occurrence of an increase in the level of CRP (> 6 mg/L) was 88.6 %, of D-dimer (> 0.5 mg/L) – 47.9 % and procalcitonin (> 0.5 ng/ml) – 47,9 %. A negative correlation was found between the level of D-dimer and the number of erythrocytes in peripheral blood. The concentration of procalcitonin positively correlated with the relative width of distribution of erythrocytes and with the mean volume of platelets. Conclusion. In patients with COVID 19-associated pneumonia, there is a high prevalence of increased markers of inflammation (CRP, procalcitonin, D-dimer). In COVID 19, an increase in D-dimer levels increases the risk of anemia. An increase in the concentration of procalcitonin in the blood causes a structural change in erythrocytes and platelets.

Keywords: COVID-19; inflammation; D-dimer; procalcitonin; C-reactive protein; endothelium; erythrocytes; platelets.

Введение. Продолжающаяся пандемия, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus - 2) значительно повлияла на здоровье и судьбы миллионов людей по всему миру. Первые сведения о появлении вируса возникли еще в декабре 2019 года. 31 декабря 2019 года власти Китая информировали Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) о вспышке неизвестной пневмонии в Ухане. 7 января китайские специалисты установили возбудителя болезни – коронавирус 2019-nCoV. 11 февраля ВОЗ присвоил официальное имя болезни, которую вызывает этот вирус – COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) [1, с. 759–769]. С момента появления вируса SARS-CoV-2 по всему миру количество погибших от этой болезни составило более 1,31 млн человек, и число зараженных становится все больше. Коронавирусы – это семейство вирусов, включающее более 46 видов РНК-содержащих вирусов, объединённых в два подсемейства [2, с. 759–768]. В настоящее время известно 7 коронавирусов, поражающих человека. SARS-CoV-2 – оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, относящийся к роду *Beta coronavirus* [2, 3]. По результатам полномасштабных исследований установлено, что в настоящее время существуют 3 типа вируса SARS-CoV-2 [2, 3]. Имеются сведения, что коронавирусы уже мутировали по всему миру. В момент подготовки данной рукописи стало известно, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 идентифицировано 3 основных генетических варианта: 1. SARS-CoV-2 типа А; 2. SARS-CoV-2 тип В; 3. SARS-CoV-2 тип С [4, 5].

Интересно отметить, что тип А – исходный коронавирус, с которого в Ухане началась эпидемия, оказался не самым распространенным [5]. Самым распространенным вирусом в Восточной Азии стал тип В, а в США и Европе – типы А и С [5]. Китайские исследователи заявили, что на территории страны было обнаружено 149 штаммов коронавируса, хотя в настоящее время признается, что этот факт – нормальная внутрипопуляционная изменчивость коронавирусов [4, 5].

А.Я. Фисун и соавторы отмечают, что в настоящее время собрано 566 геномов пандемического коронавируса из образцов, полученных в разных странах мира [5]. При анализе 103 геномов вируса выделено два штамма: тип L и тип S. Полагается, что L – тип, мутировавший из S-типа, вероятно, является изначальным вариантом коронавируса, который распространялся в Ухане [6]. Как отмечено в вышеупомянутом исследовании, на L-подтип приходится 70 % случаев заболеваний, а на подтип S – 30 %. Кроме того, сообщается, что общее же число секвенированных штаммов по миру приближается к пятистам [5].

Оценка тяжести течения воспалительных и тромбоэмболических осложнений, связанных с COVID-19, является важнейшей задачей в определении лечебной тактики и ее прогноза. К настоящему времени установлено, что основными причинами смертности пациентов от COVID-19 являются острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, инфекционно-токсический шок, артериальная гипотензия, полиорганная недостаточность и тромбоэмболические осложнения. Если принимать во внимание результаты аналитических и обзорных исследований, то в ближайшее время численность лиц, страдающих от сердечно-легочной, печеночной, почечной и эндокринной патологии, будет расти, и в это определенную лепту вносит COVID-19 [7; 8, с. 10–20; 9]. Разнообразные функции эндотелия предопределяют возможность его использования в качестве мишени для вирусов и бактерий. В более ранних исследованиях установлено, что вирус, проникая в эндотелий сосудов, вызывают активацию процесса фибринолиза путем увеличения активности тканевого активатора плазминогена, что является ведущим фактором в происхождении отека легких [10, с. 34–41; 11, с. 101–104].

По литературным данным, эндотелий синтезирует субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции тонуса и артериального давления (АД), фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга [12, с. 1–6]. На поверхности эндотелия капилляров находится ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) с помощью которого коронавирус проникает внутрь клетки. Н.Ш. Загидуллин и соавторы сообщают, что во время проникновения коронавируса в клетки организма важнейшую роль играют не только АПФ2, но и металлопротеиназы [13]. В процессе инвазии коронавируса в различные клетки у лиц с COVID-19 происходит снижение уровня АПФ2, что приводит к дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повреждению тканей. Как отмечают исследователи, после связывания с АПФ2, вирус и трансмембранный участок АПФ2 эндоцитируются внутрь клетки [13]. Далее вирусная РНК высвобождается в цитоплазму для завершения вирусного инфицирования клетки. При этом проникновение и высвобождение вируса снижают экспрессию АПФ2 на поверхности эндотелия [14]. Коронавирус не только использует АПФ2 для проникновения в клетку, но он также приводит к его дисрегуляции, что ведет, в свою очередь, к прекращению его органопротективного действия [15]. Следует подчеркнуть, что тканевая экспрессия АПФ2 различается в сердце, почках и легких у здоровых лиц, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [5, 16]. К тому же очень важно определить роль мембраносвязанного АПФ2 по сравнению с растворимым АПФ2, хотя коронавирус, прикрепляясь и к свободному АПФ2, приводит к снижению скорости распространения инфекции [16]. Известно, что блокирование АПФ2 стимулирует синтез ангиотензина II, обладающего мощным вазоконстрикторным, пролиферативным и провоспалительным действием, усиливающимся с возрастом [5]. Прогрессирование сосудистых и тромботических осложнений также зависит от уровня циркулирующего и/или мембранного АПФ2. Поэтому одной из главных задач врача на этапе диагностики COVID-19 является раннее выявление у пациента признаков системного воспаления и протромботического состояния.

Целью настоящего исследования явилась оценка взаимосвязи маркеров воспаления и морфофункционального состояния тромбоцитов при новой коронавирусной болезни - 2019 (COVID-19).

Задачи исследования:

- 1) определить значимость Д-димера в развитии тромбовоспаления;
- 2) оценить роль уровня прокальцитонина в формировании тромбовоспалительного процесса;
- 3) проанализировать морфофункциональное состояние эритроцитов, тромбоцитов и их взаимосвязь с параметрами системного воспаления у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Исследование было выполнено на базе Национального госпиталя при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. В рамках исследования «случай – контроль» обследовано 123 пациента с COVID-19-ассоциированной пневмонией (59 мужчин и 64 женщины, средний возраст $59,2 \pm 11,0$ лет), последовательно поступивших в стационар в период с 09.10.2020 по 23.10.2020 г. Во всех случаях в верификации диагноза COVID-19-ассоциированной пневмонии осуществлялись: проведение теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на инфицирование

коронавирусом, сбор эпидемиологических и клинических данных, рентгенологическое исследование и/или компьютерная томография легких. У всех участников исследования оценивались систолическое и диастолическое АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), сатурация периферической крови кислородом (SpO_2), рост и вес с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Всем больным проведено определение содержания гемоглобина, гематокрита, Д-димера, прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ) крови. Исследование морфофункционального состояния эритроцитов и тромбоцитов включало: определение числа эритроцитов (10^{12} кл/л); среднего объема эритроцитов (MCV, фл); среднего содержания гемоглобина в отдельном эритроците (MCH, пг); средней концентрации гемоглобина в эритроцитарной массе (MCHC, г/л); относительной ширины распределения эритроцитов (RDW-SD, фл); относительной ширины распределения эритроцитов (RDW-CV, %); числа тромбоцитов (10^9 кл/л) и среднего объема тромбоцитов (MPV, фл).

Статистический анализ полученных результатов был проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (США). При распределении, близком к нормальному, переменные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Количественные переменные представлялись в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей [Q25; Q75], качественные показатели – в виде абсолютного числа больных (n) и процентов (%). Для оценки корреляционных связей между парами количественных признаков применялся непараметрический ранговый коэффициент Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Демографическая характеристика пациентов представлена на рисунке 1. Пациенты пожилого возраста составляли 51,2 % из общего количества обследованных больных. Доля лиц молодого, среднего и старческого возраста составила 9,8 %, 26,8 % и 12,2 %, соответственно.

При анализе постоянного места проживания госпитализированных лиц установлено, что большинство (57 %) из них являлись жителями городской местности (рисунок 2).

Как показано на рисунке 3, в момент госпитализации наличие признаков острой дыхательной недостаточности ($SpO_2 < 90$ % на атмосферном воздухе в покое) на фоне COVID-19-ассоциированной пневмонии отмечалось у 29,2 % пациентов. При рассмотрении антропометрических данных частота избыточной массы тела установлена у 21,9 % пациентов. Распространенность ожирения I, II и III степени составляла 28,4 %, 8,1 % и 6,5 %, соответственно. У 86,9 % пациентов с COVID-19 в покое регистрировалось увеличение ЧСС > 80 в минуту. Вместе с тем, повышение АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. выявлялось у 57,6 % пациентов в момент госпитализации. Анализ маркеров воспаления, таких как СРБ, Д-димер и прокальцитонин крови были следующими (рисунок 3). Доля лиц с повышенным уровнем СРБ (> 6 мг/л) крови оказалась наивысшей, т. е. 88,6 %. Концентрация Д-димера $> 0,5$ мг/л и прокальцитонина $> 0,5$ нг/мл была выявлена в 47,9 и 49,5 % случаев, соответственно.

В таблице 1 показаны медиана и квартильные уровни маркеров воспаления у обследованных лиц с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Так, верхние квартили СРБ, Д-димера и прокальцитонина равнялись 24,00 мг/л, 1,100 мг/л и 0,300 нг/мл, соответственно. Важно заметить, что квартильный размах показателя Д-димер крови составил 0,900 мг/л.

Таблица 1 – Показатели маркеров воспаления у обследованных пациентов с COVID-19

Наименование	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Квартиль, размах
С-реактивный белок, мг/л	18,00	18,00	24,00	6,00
Д-димер, мг/л	0,500	0,200	1,100	0,900
Прокальцитонин, нг/мл	0,140	0,100	0,300	0,200

Как видно из таблицы 2, средние значения концентрации гемоглобина, гематокрита, число эритроцитов, тромбоцитов и их индексы соответствовали референсным значениям.

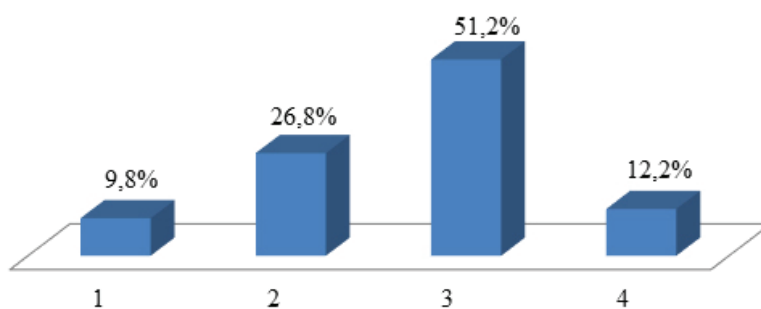


Рисунок 1 – Демографическая характеристика исследуемых пациентов:
1 – лица молодого возраста; 2 – лица среднего возраста;
3 – лица пожилого возраста; 4 – лица старческого возраста

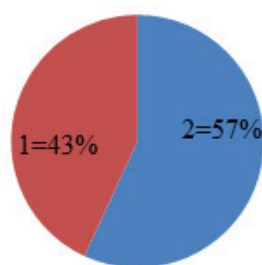


Рисунок 2 – Распределение пациентов по месту жительства:
1 – проживают в сельской местности; 2 – проживают в городе

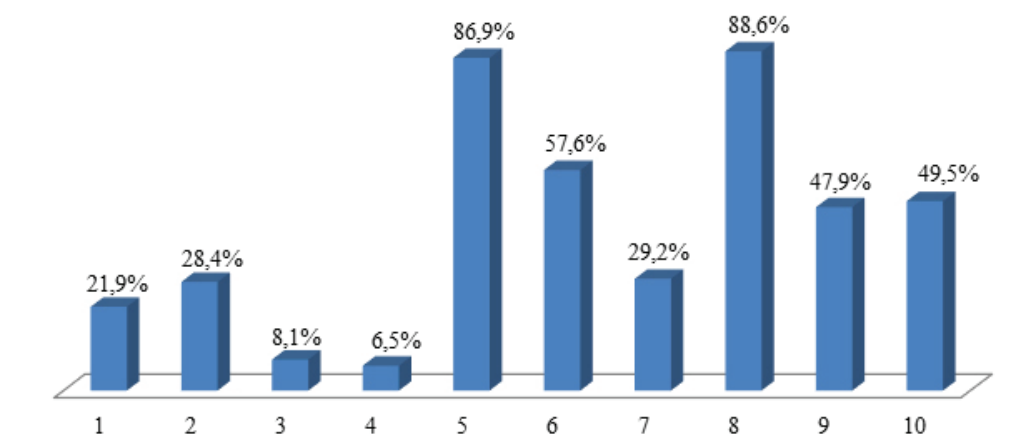


Рисунок 3 – Клинико-лабораторная характеристика исследуемых пациентов:
1 – избыточная масса тела; 2 – ожирение I степени; 3 – ожирение II степени; 4 – ожирение III степени;
5 – увеличение ЧСС > 80 в минуту; 6 – повышение АД; 7 – острая дыхательная недостаточность;
8 – повышенный С-реактивный белок (> 6 мг/л); 9 – повышение Д-димера; 10 – повышение прокальцитонина

Таблица 2 – Показатели морфологии эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови

Параметр	Значение параметра, М ± SD
Гемоглобин, г/л	133,6 ± 18,0
Гематокрит, %	40,5 ± 5,40
Эритроциты, ×10 ¹² кл/л	5,07 ± 1,9
Средний объем эритроцита, MCV, фл	88,12 ± 6,12
Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците, MCH, пг	29,00 ± 2,23
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе, MCHC, г/л	324,05 ± 36,85
Относительная ширина распределения эритроцитов, RDW-SD, фл	47,33 ± 4,99
Относительная ширина распределения эритроцитов, RDW-CV, %	14,14 ± 1,45
Тромбоциты, ×10 ⁹ кл/л	233,5 ± 94,9
Средний объем тромбоцитов, MPV, фл	7,63 ± 0,79

Согласно поставленной задаче исследования, нами был проведен корреляционный анализ между исследуемыми показателями (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика корреляционной взаимосвязи между маркерами воспаления и морфологией эритроцитов и тромбоцитов крови

Параметр	Эритроциты, ×10 ¹² кл/л	MCV, фл	MCH, пг	MCHC, г/л	RDW-SD, фл	RDW-CV, %	Тромбоциты, ×10 ⁹ кл/л	MPV, фл
Д-димер, мг/л	-0,163*	0,023	0,026	0,067	0,198	0,190	0,059	0,108
Прокальцитонин, нг/мл	0,185	0,089	0,012	0,098	0,359*	0,389*	0,165	0,342*
С-реактивный белок, мг/л	0,072	0,128	0,099	0,097	0,143	0,010	0,069	0,072

Примечание. * – $p < 0,05$.

Так, обратная зависимость отмечена между уровнем Д-димера и концентрацией эритроцитов периферической крови ($r = -0,163$; $p < 0,05$), тогда как, прямая корреляционная взаимосвязь наблюдалась между уровнем прокальцитонина крови с относительной шириной распределения эритроцитов ((RDW-SD, фл) $r = 0,359$; $p < 0,05$), относительной шириной распределения эритроцитов ((RDW-CV, %) $r = 0,389$; $p < 0,05$) а также со средним объемом тромбоцитов ((MPV, фл) $r = 0,342$; $p < 0,05$). Между тем, статистически значимой взаимосвязи СРБ с морфологическими индексами эритроцитов и тромбоцитов получено не было.

Обсуждение. По имеющейся в настоящее время информации ясно, что самой незащищенной группой пациентов при COVID-19 являются лица старших возрастных групп [7, 9]. В нашем исследовании также были получены данные распределения пациентов пожилого и старческого возраста, доля которых составила 51,2 и 12,2 %, соответственно (см. рисунок 1). Пациенты старших возрастных групп составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, а также обострения сопутствующих заболеваний, в частности хронического коронарного синдрома вследствие разрыва атеросклеротической бляшки при вирус-индуцированном воспалении. При этом дополнительный вклад может вносить гиперактивация симпатической нервной системы в виде тахикардии. Среди обследованных нами пациентов с COVID-19 в 86,9 % случаев регистрировалось увеличение ЧСС > 80 в минуту (см. рисунок 3).

Негативное влияние гиперактивации симпатической нервной системы на течение сердечно-сосудистых заболеваний общеизвестно. Всеми исследователями признается, что COVID-19 – это системная инфекция, оказывающая значительное влияние на разные органы и системы, в том числе и на гематологические показатели [17]. Отслеживание динамики маркеров воспаления, таких как СРБ, Д-димер, прокальцитонин, а также морфофункциональные свойства эритроцитов и тромбоцитов, может помочь предсказать критические состояния и способствовать своевременному оказанию интенсивной терапии.

Одним из наиболее распространенных осложнений COVID-19-ассоциированной пневмонии является гиперкоагуляция. Постепенное повышение уровня Д-димера в ходе заболевания тесно связано с ухудшением состояния пациента и неблагоприятным прогнозом. В нашем исследовании повышение уровня Д-димера крови выявлено у 47,9 % пациентов (см. рисунок 3). По результатам когортных исследований установлено, что у 46,4 % пациентов выявлялся повышенный уровень Д-димера ($\geq 0,5$ мг/л). Причем, среди тяжелых случаев COVID-19 повышение Д-димера крови было выражено значительно сильнее [18]. По другим данным, у пациентов с COVID-19 уровни Д-димера были значительно выше, чем у группы контроля (здоровые лица). При тяжелом течении COVID-19 уровень Д-димера оказался выше, чем при легком [19].

Накопленные сведения указывают на то, что повышение уровня Д-димера широко распространено у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [20]. Так, у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией повышение уровня Д-димера оказалось достоверно связанным с увеличением риска развития ОРДС и летального исхода [21]. Имеются свидетельства того, что при поступлении в стационар у пациентов с COVID-19, нуждавшихся в интенсивной терапии, уровни Д-димера были значимо выше, чем при легком течении заболевания [22, 23]. Нужно отметить, в проведенном нами исследовании установлена тесная отрицательная связь между уровнем Д-димера и числом эритроцитов периферической крови (см. таблицу 3). Можно полагать, что при прогрессировании COVID-19 повышение уровня Д-димера сопровождается морфофункциональными изменениями эритроцитов. Безусловно, изменение газотранспортной функции эритроцитов может влиять на состояние эндотелия капилляров и усиливает прокоагуляционный потенциал крови. С другой стороны, повреждение эндотелиальных клеток в процессе связывания вируса с АПФ-2 повышает риск тромбоэмболических осложнений. Кроме того, гиперпродукция медиаторов воспаления и иммуноглобулины у тяжелых пациентов могут привести к увеличению вязкости крови. Искусственная вентиляция легких, катетеризация центральных вен и хирургическое вмешательство также сопровождаются повреждением эндотелия сосудов и повышением риска тромбовоспаления.

В международных (временных) рекомендациях подчеркивается, что лица, инфицированные COVID-19, независимо от того, находятся ли они в стационаре или лечатся амбулаторно, подвержены высокому риску развития венозной тромбоэмболии и тромбовоспаления [24]. Не менее важным биомаркером воспаления при COVID-19-ассоциированной пневмонии является прокальцитонин. Здесь стоит подчеркнуть, что биомаркер должен отвечать требованиям концепции SMART, т. е. быть: S – specific and sensitive – чувствительным и специфичным; M – measurable – измеряемым; A – available and affordable – доступным; R – responsive and reproducible – воспроизводимым; T – timely – своевременным [25].

По современным данным, прокальцитонин – это белок, состоящий из 116 аминокислот и имеющий молекулярную массу 14.5 кДа [26, с. 134–135]. У здорового человека прокальцитонин и кальцитонин обнаруживаются преимущественно в С-клетках щитовидной железы, где в физиологических условиях и происходит их биологический синтез под влиянием кальций-зависимых факторов. В норме синтез прокальцитонина начинается после транскрипции и активации специального гена в С-клетках щитовидной железы [25]. При тяжелой системной инфекции в ответ на воздействие эндотоксинов и определенных бактериальных провоспалительных цитокинов, прокальцитонин продуцируется тканями вне щитовидной железы [27, с. 23–28].

Так, лабораторным признаком тромбовоспаления и ОРДС может быть повышение уровня прокальцитонина. В диагностике и прогнозе течения COVID-19 и ее осложнений имеет значение уровень прокальцитонина. Считается, что при концентрации прокальцитонина $< 0,5$ мкг/л – низкий риск бактериальной коинфекции и неблагоприятного исхода; $> 0,5$ мкг/л – пациенты с высоким риском, вероятно бактериальная коинфекция. Очевидно, что анализ на прокальцитонин при поступлении в стационар является дополнительной информацией для ранней оценки риска и исключения бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19.

В нашей работе (см. рисунок 3) среди 123 пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией при поступлении в стационар повышение концентрации прокальцитонина отмечалось в 49,5 % случаев. Нам удалось продемонстрировать (см. таблицу 3) прямую корреляционную взаимосвязь между уровнем прокальцитонина крови с показателями относительной ширины распределения эритроцитов ($r = 0,359$; $p < 0,05$; $r = 0,389$; $p < 0,05$) и средним объемом тромбоцитов ($r = 0,342$; $p < 0,05$). На наш взгляд, данный факт объясняется начальным (компенсаторным) этапом изменений в показателях красной крови, направленным на препятствие их апоптоза, так как снижение содержания эритроцитов и тромбоцитов при гипервоспалении и сепсисе обусловлено как гемолизом клеток, так и их апоптозом [28, с. 92–97].

Анализ литературных данных показывает, что эндотоксины возбудителей сепсиса индуцируют гемолиз эритроцитов [28]. В результате распада эритроцитов и тромбоцитов в кровоток поступают свободный гем гемоглобина и некоторые цитоплазматические белки, что сопровождается усилением окислительного стресса, повреждением тканей, эндотелиальной дисфункцией и угнетением иммунной системы. Самое главное, эндотоксины и продукты окисления гема гемоксигеназой подавляют миграцию нейтрофилов в очаги локализации инфекции [29]. По-видимому, указанные патофизиологические эффекты вносят вклад в прогрессирование воспаления при COVID-19 и развитие осложнений.

Известно, что лейкоцитоз выше 15×10^9 /л, или абсолютное число нейтрофилов более 10×10^9 /л, или число палочкоядерных форм более $1,5 \times 10^9$ /л являются признаками бактериальной инфекции [31]. Имеются сведения, что повышение концентрации СРБ выше 30 мг/л превосходит по информативности показатель лейкоцитоза 15×10^9 /л (чувствительность и специфичность – 76 %) [32]. Важно отметить, что концентрация СРБ выше 70–75 мг/л служит наиболее значимым маркером бактериемии. Следовательно, СРБ – это белок острой фазы воспаления, вырабатываемый в печени, являющийся основным лабораторным маркером воспалительной активности процесса в легких при COVID-19 [33]. Как отмечено в рекомендациях, повышение СРБ коррелирует с объемом поражения легочной ткани и является основанием для начала противовоспалительной терапии [24, 33]. Концентрация СРБ у большинства пациентов возрастает одновременно с увеличением интерлейкина-6. Эти данные были получены в ранее опубликованном нами исследовании [34, с. 55–65]. Известно, что повышенные уровни СРБ при отсутствии инфекции могут служить показателем эндотелиальной дисфункции, субклинического атеросклероза и атеротромботического события [35–37]. Нарушения морфофункциональных параметров красной крови и эндотелиальная дисфункция активно вовлечены в патофизиологические процессы COVID-19, однако детали этих изменений предстоит выяснить в будущих исследованиях.

Ограничением настоящей работы являлся ее поперечный характер, одномоментное исследование показателей острой фазы воспаления и морфофункционального состояния эритроцитов и тромбоцитов, что не позволило прогнозировать течение COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Заключение. Таким образом, у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией регистрируются повышение содержания СРБ, Д-димера и прокальцитонина крови. При COVID-19 повышение уровня Д-димера увеличивает риск появления анемии. Подъем концентрации прокальцитонина крови вызывает структурное изменение эритроцитов и тромбоцитов. В этой связи, если у больных COVID-19 повышены уровни Д-димера и прокальцитонина крови, необходимо исследовать морфофункциональное состояние эритроцитов и тромбоцитов для снижения риска развития острой дыхательной недостаточности и тромбоэмболических осложнений в будущем.

Благодарности. Автор выражает благодарность сотрудникам Национального госпиталя МЗ КР (г. Бишкек) в лице канд. мед. наук Т.И. Маанаева, зав. отделением пульмонологии А.Ж. Маасаидовой, А.А. Байжигитовой и М.М. Емиловой за оказанную помощь в сборе клинико-лабораторных данных больных COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Литература

1. *Ghebreyesus T.A.* WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 (11 March 2020) / T.A. Ghebreyesus // World Health Organization. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-atthe-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020> (дата обращения: 12.11.2020).
2. *Кулагина М.Г.* Коронавирусная инфекция. / М.Г. Кулагина, Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров // Инфекционные болезни: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
3. *Masters P.S.* Molecular biology of coronaviruses / P.S. Masters // *Adv Virus Res.* 2006;66:193–292.
4. *Nicholas J.B.* COVID-19. BMJ Best Practices / J.B. Nicholas, T.E. Fletcher, R. Fowler, et al. // BMJ Publishing Group. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168> (дата обращения: 15.11.2020).
5. *Фисун А.Я.* Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А.Я. Фисун, Д.В. Черкашин, В.В. Тыренко [и др.] // *Артериальная гипертензия.* 2020; 26 (3): 248–262 (дата обращения: 15.11.2020).
6. *Tang X.* On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 / X. Tang, C. Wu, X. Li et al. // *Nat Sci Rev.* 2020 [Ahead of print, published online 3 March 2020].
7. *Шляхто Е.В.* Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Г.П. Арутюнов [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (3): 1–21.
8. *Сабиров И.С.* Клинико-патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // *The Scientific Heritage.* 2020; 53:1 :10–20.
9. *Ткачева О.Н.* Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров / О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская, Л.А. Алексанян [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19 (3): 2601.
10. *Степанова Т.В.* Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (Обзор литературы) / Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Н.Е. Терешкина [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019; 64:1: 34–41.
11. *Афонасьева Т.М.* Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики / Т.М. Афонасьева // *Здоровье и образование в XXI веке.* 2016; 18:11: 101–104.
12. *Лупинская З.А.* Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока / З.А. Лупинская // *Вестник КРСУ.* 2003. Т. 3. № 7.
13. *Загидуллин Н.Ш.* Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019 / Н.Ш. Загидуллин, Д.Ф. Гареева, В.Ш. Ишметов [и др.] // *Артериальная гипертензия.* 2020; 26 (3): 240–247.
14. *Wan Y.* Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS / Y. Wan, J. Shang, R. Graham et al. // *J Virol.* 2020; 94 (7): e00127–20.
15. *Liu Y.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang et al. // *Sci China Life Sci.* 2020; 6 (3): 364–374.
16. *Fang L.* Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? / L. Fang, G. Karakiulakis, M. Roth // *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): e21.
17. *Shi Z.* A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus / Z. Shi, Z. Hu // *Virus Research.* 2008; 133 (1): 74–87.
18. *Guan W. J.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Hu Y. et al. // *New England journal of medicine.* 2020; 382: 18: 1708–1720.

19. *Han H.* Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection / H. Han, L. Yang, R. Liu et al. // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020; 1–5.ahead-of-print (дата обращения: 15.11.2020).
20. *Lippi G.* D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis / G. Lippi, E.J. Favaloro // *Thrombosis and haemostasis*. 2020; 120:5: 876–878.
21. *Wu C.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai et al. // *JAMA internal medicine*. 2020.
22. *Huang C.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li et al. // *The lancet*. 2020; 395:10223: 497–506.
23. *Wang D.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu et al. // *Jama*. 2020; 323:11: 1061–1069.
24. *Камкин Е.Г.* Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации / Е.Г. Камкин. М.: Мин-во здравоохранения Российской Федерации, 2020.
25. *Логинова О.П.* Прокальцитонин: применение в практике / О.П. Логинова, Н.И. Шевченко. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. 49 с.
26. *Стулова М.В.* Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии / М.В. Стулова, И.А. Кудряшева, О.С. Полунина [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 3.
27. *Тимербулатов М.В.* Факторы риска развития инфекции области хирургического вмешательства после холецистэктомии и определение критериев нормального течения послеоперационного периода / М.В. Тимербулатов, Е.А. Грушевская, Е.Е. Гришина // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020. № 8.
28. *Колесник Н.В.* Показатели гемограммы пациентов с разным исходом сепсиса / Н.В. Колесник, В.М. Омелянчик // *Вісник Запорізького національного університету*. 2011. № 1.
29. *Larsen R.* Central Role for Free Heme in the Pathogenesis of Severe Sepsis / R. Larsen, R. Gozzelino, V. Jeney et al. // *Sci Transl Med*. 2010; 2:51: 51–71.
30. *Freitas A.* Divergent Role of Heme Oxygenase Inhibition in the Pathogenesis of Sepsis / A. Freitas, J.C. Alves-Filho, S.C. Trevelin et al. // *Shock*. 2011 [Epub ahead of print] (дата обращения: 15.11.2020).
31. *Полякова А.С.* Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста / А.С. Полякова, М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (4):334–341.
32. *Старовойтова Е.В.* Значение уровня прокальцитонина в крови при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей: дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Старовойтова. М., 2007.
33. *Глыбочко П.В.* Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.Н. Авдеев [и др.] // *Клин. фармакол. тер*. 2020; 29 (2): 21–29. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29 (дата обращения: 15.11.2020).
34. *Муркамилов И.Т.* Цитокиновый статус при новой коронавирусной болезни (COVID-19) / И.Т. Муркамилов // *Вестник КРСУ*. 2020. Т. 20. № 9.
35. *Сабиров И.С.* Гепатобилиарная система и новая коронавирусная инфекция (COVID-19) / И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // *The Scientific Heritage*. 2020; 49-2 (49): 49–58.
36. *Москаленко С.А.* Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза / С.А. Москаленко, Ю.А. Шувалова, А.И. Каминный // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 11:2: 5–11.
37. *Муркамилов И.Т.* Функциональное состояние почек, уровни Д-димера и прокальцитонина крови при COVID-19 / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин [и др.] // *Клиническая нефрология*. 2020. № 4. С. 43–50. URL: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2020.4.43-50> (дата обращения: 30.12.2020).