

УДК 616.9-053

ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Касьяненко К.

ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, e-mail: dr.snegur@gmail.com

Цель исследования: оценить особенности лабораторной картины у лиц молодого возраста с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в зависимости от степени тяжести течения заболевания. Проведен ретроспективный анализ 906 законченных случаев новой коронавирусной инфекции среди лиц в возрасте от 18 до 44 лет, госпитализированных с лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией за период 2020–2021 гг. Проведено сравнение данных лабораторных анализов, полученных не позднее 3 суток с момента поступления пациентов с новой коронавирусной инфекцией на стационарное лечение, для определения ключевых диагностических лабораторных критериев, прогнозирующих степень тяжести заболевания на этапе госпитализации. Пациенты, развивавшие в динамике различную степень тяжести заболевания, в начальном периоде болезни статистически значимо различались по количественным значениям эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, неспецифических маркеров воспаления, эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, глюкозы, общего белка и альбумина плазмы крови, печеночных трансаминаз и других маркеров цитолиза, показателей обмена железа, D-димера. Выявлены ключевые лабораторные параметры, статистически значимо различающиеся у пациентов с различной степенью тяжести SARS-CoV-2 инфекции в начальном периоде болезни.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, лабораторная характеристика, диагностика.

LABORATORY CHARACTERISTICS OF SARS-COV-2 INFECTION IN YOUNG ADULTS

Касыяненко К.

«S.M. Kirov Military Medical Academy», Saint-Petersburg, e-mail: dr.snegur@gmail.com

Aim: to evaluate the differences in laboratory findings in young people with novel coronavirus disease (COVID-19), depending on the severity of the disease. A retrospective analysis of 906 cases of novel coronavirus disease among hospitalized patients aged 18 to 44 years with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during 2020–2021 period was carried out. Laboratory data was obtained no later than three days after the admission of patients to inpatient treatment to determine key diagnostic laboratory criteria that predict the severity on the onset of the disease. We indicated differences, developing in the initial period of the disease among patients with various SARS-CoV-2 infection severity. Statistically significant differences were found in the values of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, nonspecific markers of inflammation, eosinophils, lymphocytes, neutrophils, platelets, glucose, total protein and albumin levels, hepatic transaminases and other markers of cytolysis, indicators of iron metabolism, D-dimer. Key laboratory parameters that differ significantly depending on disease severity in young patients with COVID-19 in the initial period were shown.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, novel coronavirus disease, laboratory features, diagnostics.

Впервые инфекция, вызванная SARS-CoV-2, была зарегистрирована в декабре 2019 г. в г. Ухане (Китай), и в связи с высокой контагиозностью были отмечены молниеносный рост заболеваемости и быстрое распространение вируса на территории провинции и за ее пределами. На сегодняшний день сохраняется высокий уровень заболеваемости SARS-CoV-2 инфекцией, а число летальных исходов в Российской Федерации за все время приближается к 375 тыс. случаев. По данным на ноябрь 2022 г. заболеваемость новой коронавирусной инфекцией составила более 600 млн подтвержденных случаев во всем мире, в России зарегистрировано более 21 млн случаев [1].

В основе ранней стратификации пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией по степени тяжести лежит выявление состояний, сопряженных с развитием тяжелого течения заболевания, к которым в настоящее время отнесены: пожилой возраст, фоновая соматическая патология, а также отклонения ряда лабораторных и инструментальных параметров пациентов [2], однако взаимное влияние указанных состояний на особенности течения инфекции может приводить к снижению объективности выделенных критериев. Таким образом, помимо анализа демографического и соматического анамнеза, оценка результатов лабораторных исследований у пациентов с COVID-19 в раннем периоде представляет собой перспективную стратегию для прогнозирования степени тяжести заболевания.

Цель: определить характерные изменения лабораторных анализов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) различной степени тяжести в дебюте заболевания.

Материалы и методы исследования: проведена статистическая обработка 906 лабораторно подтвержденных клинических случаев новой коронавирусной инфекции у лиц в возрасте от 18 до 44 лет, поступивших на стационарное лечение в период 2020–2021 гг. в клиники ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Длительность заболевания у пациентов, включенных в исследование, не превышала 72 часов. Степени тяжести заболевания определяли в соответствии с [3].

Были проанализированы результаты лабораторных исследований, полученных на момент поступления в стационар (или не позднее 3 суток с момента поступления на стационарное лечение для отдельных лабораторных параметров). Рассматривались следующие лабораторные показатели:

- показатели общеклинического анализа крови: эритроциты (RBC), гемоглобин (HGB), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCHC), гематокрит (Ht), лейкоциты (WBC), абсолютное число эозинофилов (EOS), базофилов (BAS), лимфоцитов (LYMPH), нейтрофилов (NEUT), моноцитов (MON), тромбоциты (PLT), скорость оседания эритроцитов (СОЭ);

- показатели биохимического и гормонального анализа крови: глюкоза, общий белок, альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), креатинфосфокиназа (КФК), креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ), креатинин, мочевины, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), холестерин, сывороточное железо (Fe), ферритин, натрий в сыворотке крови (Na^+), калий в сыворотке крови (K^+), С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин;

- коагулограмма (фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), D-димер).

Для статистической обработки выбраны непараметрический U-критерий Манна–Уитни для попарного сравнения значений показателей в рассматриваемых группах и критерий Краскела–Уоллиса для многомерного анализа. Уровнем статистической значимости выбран $p = 0,05$. Для случая множественных сравнений в целях снижения вероятности ошибок первого рода использована поправка Бонферрони ($p_{bonf} = 0,017$). Статистический анализ проводился с использованием библиотеки SciPy пакета для научных исследований Anaconda языка Python.

Результаты исследования и их обсуждение. Сравнение показателей лабораторных анализов у групп пациентов различной степени тяжести COVID-19 представлено в таблицах 1–3. В первом столбце приведено название рассматриваемого признака, во втором – референсные значения указанного признака, в столбцах 3–5 – значения усеченного среднего и интерквартильный размах лабораторной характеристики для соответствующей группы, в столбце «p-value» – значение вероятности по критерию Краскела–Уоллиса принятия гипотезы о равенстве медиан в трех независимых выборках будет отвергнута.

Таблица 1

Оценка связи значений общеклинического анализа крови со степенью тяжести заболевания

Признак	Референсные значения показателя	Легкая степень тяжести (n=460)	Средняя степень тяжести (n=354)	Тяжелая степень тяжести (n=92)	p-value
RBC $10^{12}/л$	3,9–5,0	5,13 ^{^*} (4,83–5,45)	4,99 [*] (4,69–5,28)	4,8 (4,46–5,12)	<0,001
HGB г/л	120,0–150,0	149,18 ^{^*} (141,0–158,0)	145,59 [*] (138,0–154,0)	138,59 (130,0–148,0)	<0,001
MCHC г/дл	300,0–370,0	339,51 (326,15–353,0)	339,41 (325,6–353,0)	334,32 (321,35–345,4)	0,24
Ht л/л	0,36–0,48	0,44 [*] (0,41–0,47)	0,43 [*] (0,4–0,46)	0,41 (0,39–0,45)	<0,001
WBC $10^9/л$	4,0–9,0	5,3 (4,23–6,4)	4,9 (3,96–5,9)	5,35 (3,9–6,7)	0,04
СОЭ мм/ч	0,0–15,0	5,22 ^{^*} (3,0–8,0)	9,88 [*] (3,0–17,0)	21,56 (10,0–31,5)	<0,001
EOS $10^9/л$	0,02–0,30	0,11 ^{^*} (0,06–0,17)	0,09 [*] (0,05–0,15)	0,06 (0,04–0,08)	<0,001
BAS $10^9/л$	0,0–0,10	0,02 (0,0–0,03)	0,01 (0,0–0,02)	0,18 (0,0–0,35)	0,11
LYMPH $10^9/л$	1,2–3,0	1,75 ^{^*} (1,35–2,13)	1,53 (1,12–1,88)	1,39 (0,97–1,83)	<0,001
NEUT $10^9/л$	2,0–6,0	2,59 ^{^*} (1,8–3,47)	2,9 (2,14–3,62)	3,36 (2,27–4,54)	<0,001
MON $10^9/л$	0,09–0,6	0,45 [^] (0,3–0,58)	0,41 [*] (0,28–0,55)	0,47 (0,36–0,61)	0,04
PLT $10^9/л$	150,0–400,0	211,91 [^] (176,0–247,54)	192,34 (155,0–229,0)	203,14 (154,0–252,5)	<0,001

Примечание: выделением жирным шрифтом значения столбца «**p-value**» обозначена статистическая значимость различий по критерию Краскела–Уоллиса.
 * $p < p_{bonf}$ при сравнении групп тяжелой и средней или легкой степеней тяжести.
 ^ $p < p_{bonf}$ при сравнении групп легкой и средней степеней тяжести.

При оценке показателей общеклинического анализа крови установлено, что сравниваемые группы статистически значимо различались по уровням эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, СОЭ при поступлении ($p < 0,001$).

Таблица 2

Оценка связь значений биохимического анализа крови со степенью тяжести заболевания

Признак	Референсные значения показателя	Легкая степень тяжести (n=460)	Средняя степень тяжести (n=354)	Тяжелая степень тяжести (n=92)	p-value
Глюкоза ммоль/л	4,1–6,1	4,63 ^{^*} (4,22–5,0)	5,19 (4,55–5,86)	5,66 (4,72–6,69)	< 0,001
О.белок г/л	66,0–83,0	73,87 ^{^*} (70,35–77,25)	71,7* (67,65–76,09)	68,94 (64,7–72,85)	< 0,001
О.билирубин мкмоль/л	5,0–21,0	14,44 ^{^*} (9,55–18,9)	13,29 (9,2–15,6)	13,11 (8,9–14,8)	0,13
Альбумин г/л	35,0–52,0	44,92 ^{^*} (42,8–47,1)	42,79* (39,8–45,5)	39,99 (37,4–42,4)	< 0,001
АЛТ Ед/л	0,0–50,0	20,14 ^{^*} (13,4–26,3)	26,39* (15,6–38,8)	33,22 (20,4–46,0)	< 0,001
АСТ Ед/л	0,0–50,0	24,63 ^{^*} (19,83–29,3)	30,88* (21,0–39,8)	35,33 (25,5–43,0)	< 0,001
КФК Ед/л	0,0–171,0	106,97* (70,55–146,25)	122,26* (74,76–168,9)	221,23 (83,45–311,55)	< 0,001
Креатинин ммоль/л	74,0–110,0	90,27 (83,5–96,9)	90,53 (81,55–99,3)	89,98 (80,0–102,0)	0,34
Мочевина ммоль/л	2,8–7,2	4,68* (4,0–5,3)	4,67* (3,9–5,4)	5,46 (4,15–6,82)	0,13
ЛДГ Ед/л	0,0–248,0	158,07 ^{^*} (136,8–177,0)	185,92* (148,05–220,8)	246,06 (171,27–282,75)	< 0,001
Холестерин ммоль/л	0,0–6,2	3,8 (3,33–4,26)	3,84 (3,3–4,39)	4,04 (3,3–4,64)	0,26
Ферритин нг/мл	10,0–200,0	130,94 ^{^*} (73,7–204,9)	201,4* (94,25–313,7)	385,06 (159,8–591,36)	< 0,001
Fe мкмоль/л	12,0–18,0	18,26* (10,55–25,1)	15,65* (8,3–22,25)	10,66 (5,25–16,0)	< 0,001
Трансферрин г/л	2,0–3,6	2,49* (2,12–2,86)	2,37* (2,01–2,76)	1,95 (1,75–2,19)	< 0,001
Na ⁺ ммоль/л	136–145	142,45 [^] (140,9–143,92)	141,63 (140,0–143,3)	142,2 (140,3–144,1)	0,03
K ⁺ ммоль/л	3,5–5,1	4,32* (4,02–4,62)	4,24 (3,92–4,57)	4,15 (3,82–4,51)	0,03
СРБ мг/л	0,0–5,0	3,49 ^{^*}	10,68*	40,22	< 0,001

		(0,81–6,68)	(2,06–18,76)	(9,29–66,74)	
Прокальцитон ин нг/мл	0,0–0,046	0,03 (0,02–0,03)	0,04 (0,02–0,05)	0,04 (0,02–0,06)	0,2

Анализ значений биохимических показателей показал, что пациенты легкой, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести имели статистически значимые различия по уровням глюкозы, общего белка, альбумина, показателей цитолиза и обмена железа, С-реактивного белка ($p < 0,001$).

Таблица 3

Оценка связи значений коагулограммы со степенью тяжести заболевания

Признак	Референсные значения показателя	Легкая степень тяжести (n=460)	Средняя степень тяжести (n=354)	Тяжелая степень тяжести (n=92)	p-value
Фибриноген г/л	2,0–4,0	3,46 ^{^*} (2,98–3,96)	4,24 [*] (3,29–5,1)	5,32 (4,07–6,5)	< 0,001
ПТИ %	80,0–110,0	93,12 (85,3–101,0)	91,89 (84,0–101,0)	88,98 (79,15–101,0)	0,23
ПТВ сек	11,0–16,0	13,32 (11,5–13,0)	12,18 (11,5–12,8)	12,54 (11,6–13,35)	0,14
МНО	0,85–1,35	1,07 (1,03–1,12)	1,08 (1,02–1,14)	1,1 (1,03–1,17)	0,26
АЧТВ сек	21,1–36,5	34,3 (32,0–36,9)	33,84 (31,4–36,4)	33,11 (30,0–35,6)	0,2
Д-димер нг/мл	0,0–250,0	126,2 ^{^*} (80,0–170,5)	529,46 (221,0–933,0)	592,1 (244,0–851,5)	< 0,001

Оценка значений коагулограммы позволила установить статистически значимое различие среди пациентов из рассматриваемых групп по уровням фибриногена и Д-димера ($p < 0,001$).

Оценка уровня показателей рутинно исследуемых лабораторных параметров является важным звеном диагностики развития тяжелого течения COVID-19 [4]. Полученные в исследовании изменения показателей обмена железа, по всей видимости, связаны с преимущественной регуляцией синтеза гепсидина при помощи провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, в результате внедрения вируса в организм, вследствие чего происходят повышение уровня ферритина и патологическое падение уровня гемоглобина. Это влечет за собой запуск железодефицитного гемопоэза, поддерживающего уже прогрессирующую гипоксемию. Так, наименьшее количество эритроцитов, гемоглобина, трансферрина и сывороточного железа зарегистрировано у пациентов с тяжелым течением ($p < 0,001$). При этом обратная тенденция наблюдается по уровню ферритина – наименьшие значения данного параметра характерны для пациентов с легким течением, а статистически

значимое нарастание отмечено среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ($p < 0,001$).

Полученное при анализе значений коагулограммы многократное увеличение значений D-димера наряду со снижением уровней тромбоцитов, вероятнее всего, обусловлено выходом на поверхность поврежденных эритроцитов фосфатидилсерина, который способен напрямую потенцировать тромбообразование (помимо системной стимуляции коагуляции в ответ на повреждение антигенами клеток организма) [5].

Ускорение СОЭ и повышение уровня гематокрита могут быть обусловлены усиленным (вследствие выраженной активации ключевых модуляторов воспаления, в особенности IL-1, IL-2, IL-12, IL-6, TNF- α , IFN- γ) синтезом клетками печени фибриногена, который, связываясь с помощью A α -цепи терминального домена с поверхностью эритроцитов, приводит к увеличению вязкости крови и повышению СОЭ.

Статистически значимое снижение абсолютного числа эозинофилов связано с угнетенным кроветворением и усиленным повреждением зрелых клеток циркулирующими интерферонами типа 1 и характеризует возможное снижение противовирусного иммунитета, важной частью которого являются нейтроксин/рибонуклеазный комплекс 2, синтезируемый эозинофилами и связанный с ними комплекс антиген-презентирующих toll-подобных рецепторов, являющихся необходимыми для стимуляции вирус-специфического CD8⁺ иммунного ответа, что приводит к более тяжелому течению инфекции [6].

Большее число нейтрофилов у пациентов с тяжелым течением заболевания может быть обусловлено тем, что в начале инфекционного процесса нейтрофилы и другие фагоцитирующие клетки активно поступают в циркуляцию, где, взаимодействуя с тромбоцитами, выделяют большое количество дефензинов и хемокинов, которые по механизму обратной связи вызывают избыточный приток нейтрофилов и их последующую активацию, приводя к выбросу активных форм кислорода, протеаз, цитокинов и формированию нейтрофильных внутриклеточных ловушек (состоящих из модифицированных гистонов, ДНК, эластазы и миелопероксидазы), потенцируя повреждение легочной ткани, тромбообразование и фиброз [7].

Описанные в исследовании данные согласуются с результатами ряда других работ, показавших прогностическое значение изменения лабораторных параметров при определении степени тяжести заболевания. Однако большинство доступных работ основаны на лабораторных анализах, полученных в течение кратковременного периода до развития исхода, что исключает возможность учета влияния применяемой терапии на рассматриваемые показатели [8]. Преимуществом настоящей работы является однородность рассматриваемой выборки: в исследование включены только лица молодого возраста, что значительно снижает

влияние сопутствующей соматической патологии на анализируемые лабораторные показатели. В работе [9], помимо отсутствия данных о длительности заболевания на момент включения в исследование, рассматриваемая популяция включала пациентов от 18 до 72 лет. При этом для более точной стратификации пациентов по степени тяжести в дебюте заболевания целесообразны проведение дополнительных исследований с определением пороговых значений указанных параметров и расширение исследуемой выборки.

Заключение

У пациентов с легкой и средней степенью тяжести SARS-CoV-2 инфекции содержание эритроцитов, гемоглобина, общего белка, альбумина, уровень гематокрита, сывороточного железа, трансферрина, а также абсолютное число эозинофилов и лимфоцитов периферической крови на момент поступления были статистически значимо выше, чем у пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания ($p < 0,001$). Значения абсолютного числа нейтрофилов, СОЭ, глюкозы, АЛТ, АСТ, КФК, мочевины, ЛДГ, ферритина, СРБ, фибриногена, D-димера в группе пациентов легкой и средней степени тяжести были статистически значимо ниже, чем в группе тяжелых пациентов ($p < 0,001$).

Список литературы

1. Max Roser and Esteban Ortiz-Ospina. Global Rise of Education. [Электронный ресурс]. URL: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer> (дата обращения: 23.11.2022).
2. Stokes E.K., Zambrano L.D., Anderson K.N., Marder E.P. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020. Vol. 69, № 24. P. 759-765. DOI: 10.15585/mmwr.mm6924e2.
3. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19) // Временные Методические Рекомендации. 2022. № 15. [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (дата обращения: 24.11.2022).
4. Sprague R.S., Bowles E.A., Olearczyk J.J., Stephenson A.H. The role of G protein beta subunits in the release of ATP from human erythrocytes. Journal of Physiology and Pharmacology. 2002. Vol. 53, № 4. P. 667-674.
5. Fraisse M., Logre E., Pajot O., Mentec H. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. Crit Care. 2020. Vol. 24, № 1. P. 275. DOI: 10.1186/s13054-020-03025-y.

6. Xie G., Ding F., Han L., Yin D. The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. *Allergy*. 2020. Vol. 76, № 2. P. 471-482. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
7. Ma A., Cheng J., Yang J., Dong M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020. Vol. 24, № 1. P. 288. DOI: 10.1186/s13054-020-03007-0.
8. Galloway J.B., Norton S., Barker R.D., Brookes A. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: an observational cohort study. *J. Infect.* 2020. Vol. 81, № 2. P. 282-288. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.064.
9. Ciceri F., Castagna A., Rovere-Querini P., De Cobelli F. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol.* 2020. Vol. 217, № 108509. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108509.