



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-335-343

УДК 616.98-036-07-08:578.834.11

EDN: ELNGUF



Г.Ш. Сафуанова*¹, А.С. Константинова²,
Н.Р. Рябчикова¹, Д.Р. Сафуанова³

¹ — Кафедра терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

² — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Россия

³ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр Гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА У БОЛЬНЫХ COVID-19

G.Sh. Safuanova*¹, A.S. Konstantinova²,
N.R. Ryabchikova¹, D.R. Safuanova³

¹ — Department of Therapy and General Medical Practice with a Course of Geriatrics. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia

² — State Budgetary Healthcare Institution «Kuvatov Republican Clinical Hospital» of the Ufa Healthcare Department, Ufa, Russia.

³ — Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Changes in the Human Blood System in Patients with COVID-19

Резюме

Как известно, вирус SARS-CoV-2 влияет практически на все системы, органы и ткани человека, вызывая их поражение в большей или меньшей степени. Наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, во всем мире указывает на значительные изменения, происходящие в системе кроветворения и морфологии клеток крови. Настоящий обзор посвящен анализу литературных данных о влиянии вируса SARS-CoV-2 на изменения показателей системы крови человека, что имеет важное значение в практической работе всех специалистов здравоохранения.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, анемия, тромбоцитопения, коагулопатия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 19.04.2023 г.

Принята к публикации 10.08.2023 г.

Для цитирования: Сафуанова Г.Ш., Константинова А.С., Рябчикова Н.Р. и др. ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА У БОЛЬНЫХ COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(5): 335-343. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-335-343. EDN: ELNGUF

*Контакты: Гузьяль Шагбановна Сафуанова, e-mail: safuanova@bk.ru

*Contacts: Guzyal Sh. Safuanova, e-mail: safuanova@bk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>

Abstract

As is known, the SARS-CoV-2 virus affects almost all human systems, organs and tissues, causing their damage to a greater or lesser extent. Follow-up of COVID-19 patients worldwide indicates significant changes occurring in the hematopoiesis system and morphology of blood cells. This review is devoted to the analysis of literature data on the effect of the SARS-CoV-2 virus on changes in the indicators of the human blood system, which is important in the practical work of all healthcare professionals.

Key words: COVID-19, coronavirus infection, anemia, cytopenia, thrombocytopenia, coagulopathy

Conflict of interest

The authors declare that this work, its subject, subject and content do not affect competing interests. Source of financing

Sources of funding

The authors claim that there is no funding for the study

Article received on 19.04.2023

Accepted for publication on 10.08.2023

For citation: Safuanova G.Sh., Konstantinova A.S., Ryabchikova N.R. et al. Changes in the Human Blood System in Patients with COVID-19. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 335-343. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-335-343. EDN: ELNGUF

RT-DC – цитометрия деформируемости в реальном времени, ПВ – протромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, WF – фактор фон Виллебранда, СРБ – С-реактивный белок, IL-6 – интерлейкин 6, АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент

В 2019 г. в Китайской Народной Республике в городе Ухань произошла вспышка новой коронавирусной инфекции, в последующем распространившаяся по всей планете в виде пандемии. В настоящее время ученые всего мира продолжают интенсивное изучение данного заболевания с целью оптимизации профилактических мероприятий, понимания его повреждающего воздействия на органы и системы, для разработки новых средств диагностики и лечения. Наиболее часто при коронавирусной инфекции диагностировалась двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3–4 % пациентов развивался острый респираторный дистресс-синдром. Часто у больных наблюдался гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоземболиями, изменениями показателей крови, поражением центральной нервной системы, миокарда, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, эндокринной и иммунной систем, с возможным развитием сепсиса и септического шока. В данном обзоре мы проанализировали литературные данные по изменениям системы крови у больных перенесших COVID-19. В приведенных научных исследованиях показано, что при SARS-CoV-2 возможны значительные изменения в системе кроветворения, а также морфологические изменения клеток крови, что имеет важное значение в понимании проблемы, в практической работе врачей и дальнейших исследованиях.

Анемия при COVID-19 (гемоглобинопатии и дисметаболизм железа)

По литературным данным, учеными была выявлена способность вируса SARS-CoV-2 выделять белки ORF1ab, ORF10 и ORF3a, которые вызывают гемолиз эритроцитов и повреждение альвеол. Вирусный белок ORF8 и поверхностный гликопротеин вируса связываются с порфирином в молекуле гемоглобина, после чего другие белки вируса-ORF1ab, ORF10 и ORF3a вытесняют ионы железа из гема $\beta 1$ цепи гемоглобина, что приводит к дефициту железа в них. Высвободившийся

атом железа приводит к окислительному повреждению органических молекул клеток, и их разрушению, что усиливает воспаление в паренхиме легких, их повреждению и в совокупности к общей гипоксии [1]. Эти процессы, в конечном итоге, приводят к изменению структуры паренхимы легких, проявляющихся на компьютерной томографии (КТ) в виде картины подобной «матовому стеклу».

Показано, что SARS-CoV-2 способен нарушать метаболизм железа. Суть данного состояния заключается в том, что строение белка шипа SARS-CoV-2, который распознает рецепторы клеток хозяина, и вызывает его проникновение в цитоплазму, сходно с гепсидином [2]. Гепсидин является основным регулятором обмена железа. Он взаимодействует с ферропортином эпителиальной клетки и способствует проникновению железа в клетку. В физиологических условиях гепсидин регулируется количественным содержанием железа в сыворотке крови. При повышении уровня железа в организме гепсидин разрушает ферропортин, не давая попасть в клетку излишнему количеству железа и наоборот. Гепсидиноподобное влияние белка шипа SARS-CoV-2 приводит к выраженному нарушению метаболизма железа, увеличению ферритина и железа, отложению его в тканях в избыточном количестве, в конечном итоге к разрушению и гибели клеток [3].

Таким образом, совокупность гемоглобинопатии и дисметаболизма железа может серьезно повлиять на способность эритроцитов осуществлять транспорт O_2 с гипоксией, вызывая при этом тканевые изменения, связанные с гиперферритинемией.

Гемолитическая анемия при COVID-19 также развивается по причине окислительного повреждения свободным ионом железа, что ведет к разрушению эритроцитов. На рисунке 1 представлена атака гемоглобина неструктурным вирусным белком, описанная в работе Wenzhong L. et al (2020).

Поэтому среди клеток эритроидного ряда при COVID-19, по данным некоторых авторов, наиболее частыми отклонениями были микроанизоцитоз (44 %), пойкилоцитоз (30 %) и ретикулоцитоз (6,3 % случаев).

В сочетании с тельцами Жолли, мегалобластами, нормобластами и сидеробластами, а также снижением общего количества эритроцитов и уровня гемоглобина, эти изменения указывают на гемолитическую анемию и регенераторную активацию костного мозга с незавершенным эритропоэзом. Об этом же свидетельствует увеличение среднего объема эритроцитов в сочетании со снижением среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах [4].

Имеются интересные данные об увеличении риска COVID-19 у лиц с группой крови А по сравнению с группами крови, в которых отсутствует эритроцитарный антиген. Наименьший риск заболевания выявлен у лиц с 1 группой крови О. Возможно, во взаимодействии коронавируса SARS-CoV-2 с эритроцитами участвует дополнительный рецептор CD147 [5].

Лейкоцитарная формула при COVID-19

По некоторым данным в инкубационном периоде и в начальной фазе заболевания, когда появляются неспецифические симптомы, уровень лейкоцитов и лимфоцитов в крови находился в пределах нормы или снижался незначительно. Наиболее часто при развернутой стадии заболевания авторы описывают лимфоцитопению, нейтрофилию. Общее количество лейкоцитов может быть нормальным, сниженным или повышенным, так как это не специфический показатель. Однако, при более тяжелом течении заболевания COVID-19 или летальном исходе, наблюдается лейкоцитоз и лимфопения. У выживших пациентов самый низкий уровень лимфоцитов выявлен примерно на 7-й день появления симптомов вирусной пневмонии с последующим выздоровлением. Нарушения гранулоцитарного миелопоэза проявляются абсолютным или относительным нейтрофилизом в сочетании с палочкоядерными гранулоцитами до 20 % и лейкомоидной реакцией миелоидного типа с появлением в периферической крови миелоцитов и метамиелоцитов до 11 % случаев. Эти изменения указывают на системную воспалительную реакцию и коррелируют с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, стимулирующих гранулоцитарный миелопоэз. Исследователи отмечают, что лейкоцитоз чаще был обусловлен ростом количества нейтрофилов при незначительном абсолютном моноцитозе и нормальном содержании базофилов и эозинофилов. Количество лимфоцитов у большинства пациентов было снижено; средняя лимфопения, как абсолютная, так и относительная, была умеренной, но достоверно свидетельствующей о супрессии адаптивного иммунитета при COVID-19 [4, 6].

Тромбоцитопения и функциональная активность тромбоцитов при COVID-19

Тромбоцитопения у пациентов COVID-19 обнаруживалась в 5–42 % (в зависимости от тяжести заболевания), в большинстве случаев тромбоцитопения не выраженная, уровень тромбоцитов в пределах $100-150 \times 10^9/\text{л}$ [7–10]. Умеренная тромбоцитопения $50-100 \times 10^9/\text{л}$ обнаруживалась в 58–95 % тяжелых случаев COVID-19 [8, 11, 12]. В среднем у пациентов с тяжелой формой заболевания количество тромбоцитов снижалось всего на $23-31 \times 10^9/\text{л}$ выраженнее, чем у пациентов с нетяжелой формой заболевания [13, 14]. Сохранение удовлетворительного количества тромбоцитов у тяжелобольных пациентов с системной активацией коагуляции, может объясняться выраженным компенсаторным ответом продукции тромбоцитов в костном мозге. Тяжелая тромбоцитопения у пациентов с COVID-19 встречается редко, в основном в связи с иммунной тромбоцитопенической пурпурой [15].

Тромбоцитопения при COVID-19 может развиваться по разным причинам [16]. Гипопролиферативная

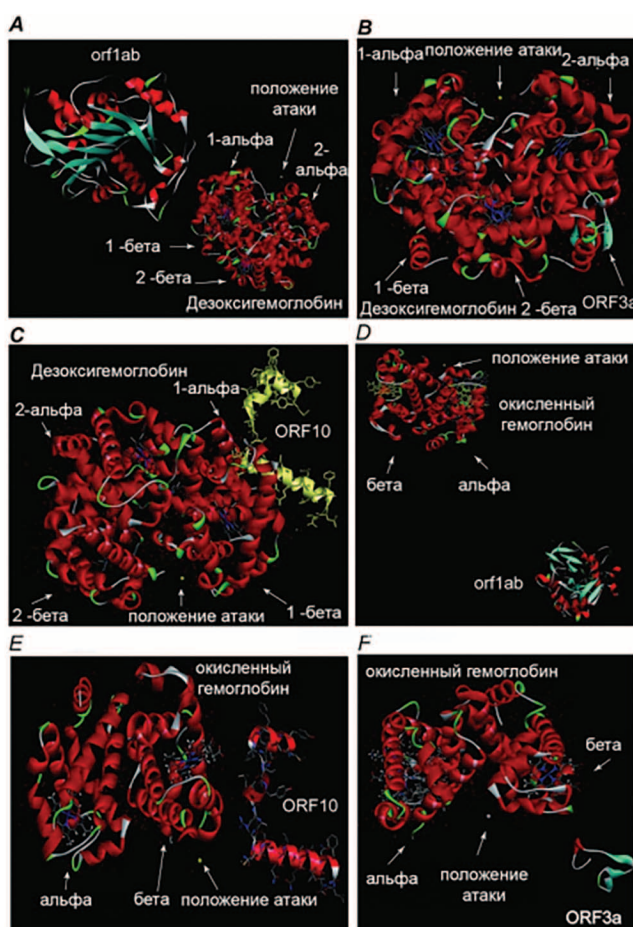


Рисунок 1. Вирусный неструктурный белок атакует гемоглобин

Примечание:

- A — ORF1ab атакует дезоксигемоглобин,
- B — ORF3a атакует дезоксигемоглобин,
- C — ORF10 атакует дезоксигемоглобин,
- D — orf1ab атакует окисленный гемоглобин,
- E — ORF10 атакует окисленный гемоглобин,
- F — ORF3a атакует окисленный гемоглобин

Figure 1. Viral nonstructural protein attacks hemoglobin

Note:

- A — orf1ab attacks deoxyhemoglobin,
- B — ORF3a attacks deoxyhemoglobin,
- C — ORF10 attacks deoxyhemoglobin,
- D — orf1ab attacks oxidized hemoglobin,
- E — ORF10 attacks oxidized hemoglobin,
- F — ORF3a attacks oxidized hemoglobin

тромбоцитопения наблюдается на более поздних стадиях вирусной инфекции, быстрое развитие тромбоцитопении в ответ на вирусные инфекции обычно опосредуется повышенной деструкцией тромбоцитов. Тромбоциты могут быть активированы вирусными комплексами антиген-антитело или при системном воспалительном ответе. Активированные тромбоциты легче выводятся из кровотока ретикулоэндотелиальной системой, приводя к снижению их уровня [17]. Вирусы также могут взаимодействовать с мегакариоцитами и снижать синтез тромбоцитов в костном мозге [18]. В таблице1 перечислены предположительные механизмы тромбоцитопении, вызванные COVID-19.

Тромбоцитопения может быть связана с повышенным потреблением тромбоцитов, обусловленным повреждением эндотелия и образованием агрегатов тромбоцитов в легких, также может развиваться вследствие подавления костного мозга и иммунных реакций [19]. Предполагается, что тромбоциты расходуются на образование легочных тромбов, с целью предотвращения распространения вируса через кровотоки [12].

Пациенты с COVID-19 с тромбоцитопенией имеют больший средний объем тромбоцитов, чем пациенты с COVID-19 с сохраненным количеством тромбоцитов

[1]. Помимо врожденных нарушений тромбоцитов, увеличение среднего объема тромбоцитов характерно для увеличения циркулирующих молодых тромбоцитов и является компенсаторной реакцией организма на тромбоцитопению [20]. У здоровых взрослых с нормальным количеством тромбоцитов оптимальный диапазон среднего объема тромбоцита (MPV) составляет 9,0–12,4 мкл [21]. Размер тромбоцитов положительно коррелирует с числом поверхностных рецепторов и содержанием АТФ в тромбоцитах. Количество рибосом выше в крупных тромбоцитах, что свидетельствует о более высоком потенциале синтеза белка. Более крупные тромбоциты обладают повышенным гемостатическим потенциалом, связывают больше фибриногена и имеют более высокую агрегационную способность после стимуляции тромбином, чем более мелкие тромбоциты [22].

Большинство авторов считают, что для больных COVID-19 характерно увеличение производства крупных незрелых тромбоцитов, поскольку мегакариоциты реагируют на повышенное потребление тромбоцитов и усиливают их образование. Интересно, что COVID-19 связан с увеличением количества незрелых тромбоцитов даже при нормальном количестве тромбоцитов.

Таблица 1. Предположительные механизмы тромбоцитопении, связанной с COVID-19

Причины тромбоцитопении	Механизмы тромбоцитопении
Активация тромбоцитов и последующая утилизация ретикуло-эндотелиальной системой	<div><div>– Активация за счет повышенной выработки тромбина и коагулопатии потребления</div><div>– Прямая активация при взаимодействии вируса и тромбоцитов</div><div>– Ассоциированная с образованием агрегатов тромбоцитов и лейкоцитов</div><div>– FcR-опосредованное взаимодействие тромбоцитов с иммунными комплексами</div></div>
Потребление тромбоцитов вследствие повышенного повреждения эндотелия	<div><div>– В эндотелии сосудов легких</div><div>– Системное повреждение эндотелия</div></div>
Секвестрация в селезенке и печени	<div><div>– Подавление костного мозга/мегакариоцитов</div><div>– Вследствие воспалительной реакции</div><div>– Разрушение вследствие прямого действия вируса</div><div>– Вследствие снижения уровня тромбопоэтина</div></div>
Образование тромбоцитарных аутоантител с последующим разрушением тромбоцитов	

Table 1. Presumptive mechanisms of COVID-19-related thrombocytopenia

Causes of thrombocytopenia	Mechanisms of thrombocytopenia
Platelet activation and subsequent utilization by the reticular-endothelial system	<div><div>– Activation due to increased thrombin production and consumption coagulopathy</div><div>– Direct activation during the interaction of the virus and platelets</div><div>– Associated with the formation of platelet and leukocyte aggregates</div><div>– FcR-mediated interaction of platelets with immune complexes</div></div>
Platelet consumption due to increased endothelial damage	<div><div>– In the endothelium of the pulmonary vessels</div><div>– Suppression of bone marrow/megakaryocytes</div></div>
Sequestration in the spleen and liver	<div><div>– Due to an inflammatory reaction</div><div>– Destruction due to the direct action of the virus</div><div>– Due to a decrease in the level of thrombopoietin</div><div>– Formation of platelet autoantibodies with subsequent destruction of platelets</div></div>
Formation of platelet autoantibodies with subsequent destruction of platelets	

Поскольку незрелые тромбоциты, как известно, более функциональны, это может быть еще одним механизмом повышенного свертывания крови при COVID-19 [19, 21, 22]. Недавно появилась информация об обнаружении экспрессии молекул ACE2 тромбоцитами и прямым стимулирующим воздействием спайкового белка SARS-CoV-2 на тромбоциты. Создание рекомбинантного человеческого белка ACE2, представляющего собой моноклональное антитела против спайкового белка, выявило его способность ингибировать активацию тромбоцитов, вызванную этим белком [23, 24]. Также было установлено усиление взаимодействия тромбоцитов с моноцитами и связанную с этим экспрессию тканевого фактора моноцитами у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Помимо увеличения количества незрелых тромбоцитов, у пациентов с COVID-19 может быть повышен уровень циркулирующих активированных тромбоцитов и более высокий уровень Р-селектина, обнаруживаемый на их поверхностных мембранах, чем у здоровых лиц. Молодые тромбоциты имеют более высокий уровень активации в ответ на агонисты (по оценке воздействия Р-селектина, белка тромбоцитов, способствующего адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов при воспалении и низкоконцентрированного (2,5 мкм) тромбин-рецептор-активирующего пептида (TRAP)) и, таким образом, легче вступают в реакцию агрегации тромбоцитов. Молодые и более старые тромбоциты у здоровых лиц имеют низкий процент Р-селектина [21, 25].

Коагулопатия при COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 сам по себе не способен вызывать коагуляцию. Коагулопатия, вероятнее всего, является результатом выраженной воспалительной реакции COVID-19 и повреждения эндотелия [26]. У пациентов с пневмонией при COVID-19 нарушения коагуляции чаще всего проявляются повышенным уровнем фибриногена и D-димера, часто с легкой тромбоцитопенией [11, 26]. Повышенный уровень D-димера связан с более высоким уровнем смертности. Также больные могут иметь аномально короткие протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) [27]. Укорочение АЧТВ часто связано с повышенным уровнем фактора VIII (FVIII) [28], являющегося белком острой фазы, в ответ на системное воспаление. У пациентов с более тяжелым поражением может развиваться состояние, подобное ДВС-синдрому, при относительно небольшом удлинении ПВ и АЧТВ, в то время как фибриноген как правило может оставаться нормальным или повышенным [26].

В отличие от классического ДВС-синдрома, вызванного бактериальным сепсисом или травмой, при COVID-19 удлинение АЧТВ и/или ПВ минимально [29], тромбоцитопения умеренная (количество тромбоцитов $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$), гипофибриногенемия и лабораторные результаты, подтверждающие гиперфибринолиз, встречаются редко [30].

Выделяют три стадии коагулопатии, связанной с COVID-19:

1 стадия — характеризуется повышением D-димеров;

2 стадия — характеризуется повышением D-димеров вместе с умеренно удлинённым протромбиновым временем и АЧТВ, а также легкой тромбоцитопенией;

3 стадия — проявляется показателями, характерными для классического ДВС [31].

Пневмония COVID-19 связана с разрушением эндотелиальных клеток, экспрессией тканевого фактора и активацией каскада свертывания. Прямое повреждение эндотелия вирусом и активация эндотелия цитокинами, высвобождаемыми во время инфекции COVID-19, являются возможными механизмами тромбоза [32]. Активированные или поврежденные эндотелиальные клетки высвобождают тельца Вейбеля-Паладе, которые содержат фактор фон Виллебранда со сверхбольшой молекулярной массой (фактор WF). Сверхбольшие молекулы vWF могут спонтанно связывать тромбоциты и приводить к микротромбозу. Ранее было установлено, что фактор WF играет роль в развитии тромбоцитопении при вирусных инфекциях. Так у пациентов с COVID-19 значительно повышен уровень фактора WF, средний уровень составляет 455–529 % [16, 28]. Повышение количества и функции vWF, а также увеличение свертывающей активности FVIII у пациентов с COVID-19, вероятно, отражает комбинированный эффект большего высвобождения телец Вейбеля-Паладе из эндотелиальных клеток и реакции острой фазы, которая повышает уровень FVIII [32, 33]. Активность протеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда у пациентов с COVID-19 снижена от легкой до умеренной степени [34–36]. Внутривенное введение аденовируса (как используется в исследованиях генной терапии) связано с активацией тромбоцитов и острой тромбоцитопенией. Однако эта тромбоцитопения не наблюдается у мышей с отсутствием фактора WF, получавших аденовирус [33].

Известно, что у некоторого количества пациентов с COVID-19 уровень антитромбина был ниже референсного диапазона, в то время как уровень протеина С не был снижен ни у одного из обследованных пациентов. Известно, что антитромбин потребляется во время коагуляции и описанный ими легкий дефицит антитромбина согласуется с этим. Отсутствие значительного дефицита протеина С довольно необычно для типичного ДВС — синдрома, что является дополнительным подтверждением того, что коагулопатия, связанная с COVID-19, может отличаться от ДВС-синдрома [36].

Морфологические изменения клеток крови при COVID-19

Установлено, что при COVID-19 изменяются и морфологические свойства клеток крови. Они были обнаружены с помощью метода — цитометрии деформируемости в реальном времени (RT-DC), которая позволяет проводить быстрый анализ клеток на основе изображений со скоростью до 1000 клеток

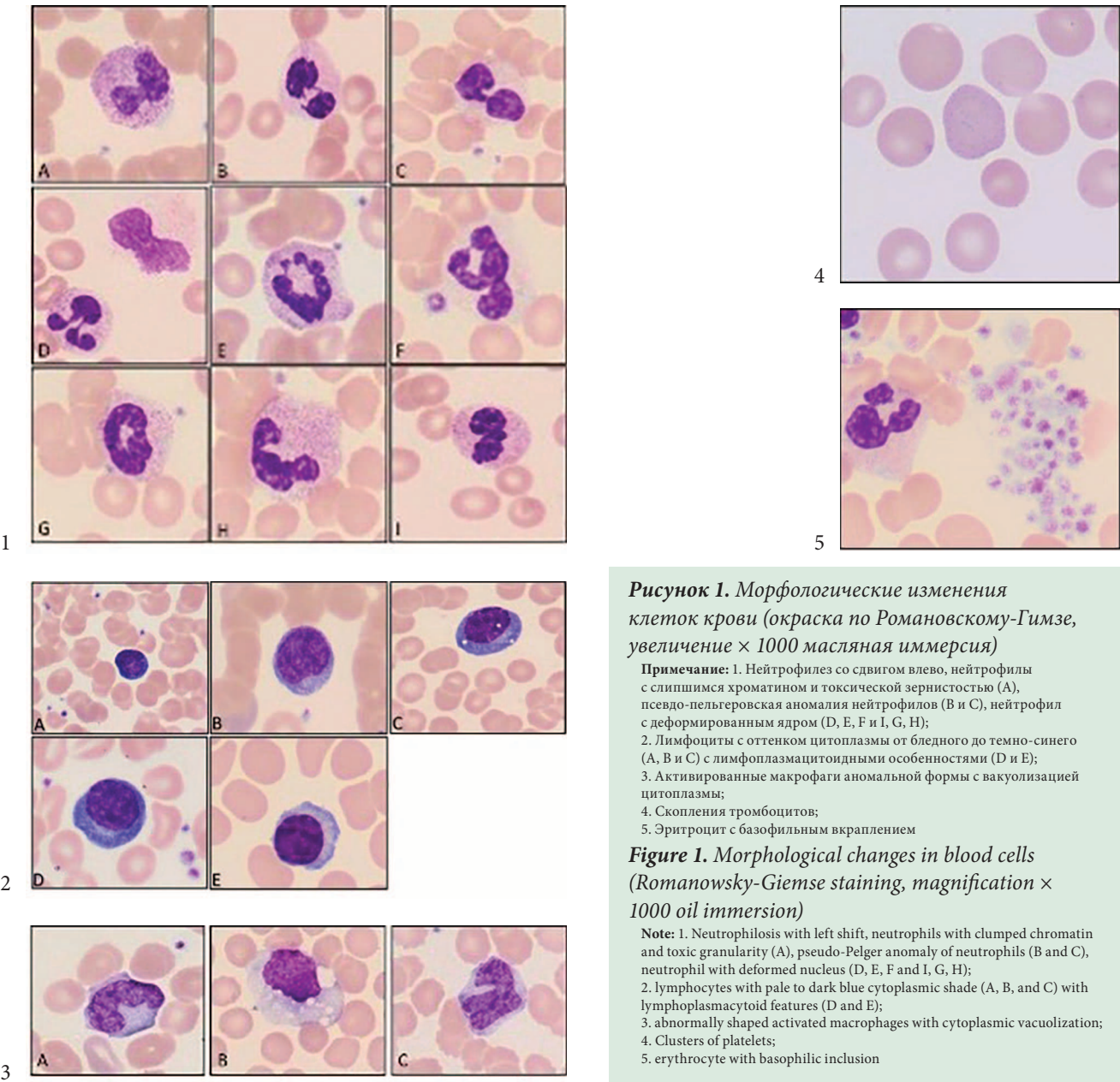


Рисунок 1. Морфологические изменения клеток крови (окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение $\times 1000$ масляная иммерсия)

Примечание: 1. Нейтрофилез со сдвигом влево, нейтрофилы с слипшимся хроматином и токсической зернистостью (А), псевдо-пельгеровская аномалия нейтрофилов (В и С), нейтрофил с деформированным ядром (D, E, F и I, G, H); 2. Лимфоциты с оттенком цитоплазмы от бледного до темно-синего (А, В и С) с лимфоплазматическими особенностями (D и E); 3. Активированные макрофаги аномальной формы с вакуолизацией цитоплазмы; 4. Скопления тромбоцитов; 5. Эритроцит с базофильным включением

Figure 1. Morphological changes in blood cells (Romanowsky-Giemse staining, magnification $\times 1000$ oil immersion)

Note: 1. Neutrophilosis with left shift, neutrophils with clumped chromatin and toxic granularity (A), pseudo-Pelger anomaly of neutrophils (B and C), neutrophil with deformed nucleus (D, E, F and I, G, H); 2. lymphocytes with pale to dark blue cytoplasmic shade (A, B, and C) with lymphoplasmacytoid features (D and E); 3. abnormally shaped activated macrophages with cytoplasmic vacuolization; 4. Clusters of platelets; 5. erythrocyte with basophilic inclusion

в секунду [37]. Исследовались изменения морфологии эритроцитов, лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов периферической крови связанные с COVID-19. Обнаружено, что при COVID-19 значительно снижается жесткость лимфоцитов, увеличен размер моноцитов, выявляются более мелкие и менее деформируемые эритроциты и крупные, деформированные, активированные нейтрофилы. При повторном анализе у части диагностированных лиц изменения не вернулись к уровню контрольной группы в среднем через 7 месяцев после госпитализации, что свидетельствует о долгосрочном воздействии COVID-19 на систему кроветворения [38]. Таким образом, полученные результаты показывают, что RT-DC можно использовать для отслеживания течения COVID-19 и иммунного ответа на него.

В другом исследовании проведено изучение мазков периферической крови у пациентов с положительным результатом на COVID-19. Где на фоне типичных

количественных отклонений: анемия, за которой следовали нейтрофилия, нейтрофильный сдвиг влево и лимфопения, наблюдались значительные морфологические изменения: гипергранулярная цитоплазма нейтрофилов (темная, скученная, грубая, «токсического» типа), обнаруживалась, по данным разных исследований, с частотой от 10 до 89 % (при тяжелых формах) от всех анализов крови. Встречались нейтрофилы со слипшимся хроматином, множественные аномальные формы ядер, псевдо-пельгеровская аномалия и нечеткие нейтрофилы до 29% наблюдений. Лимфоплазматические клетки с эксцентричным ядром, обильной темно-синей базофильной цитоплазмой и перинуклеарным гофом упоминаются практически всеми авторами, моноциты были активированы с аномальной формой и вакуолизацией. На рисунке 1 представлены микрофотографии морфологически измененных клеток крови. Количество тромбоцитов было адекватным

у большинства пациентов, отмечено скопление тромбоцитов, анизоцитоз и плеоморфизм их выявлялся в 48 % наблюдений. Эритроциты чаще были нормоцитарными и нормохромными, с грубыми базофильными вкраплениями до 77 % [39].

Немногочисленные публикации по этому разделу показали, что морфология клеток при COVID-19 меняется, однако типичные или специфические изменения не описываются.

Обсуждение

Несмотря на то, что актуальность проблемы, связанной с COVID-19, приутихла, накопленный опыт диагностики и лечения этой тяжелой инфекции может пригодиться в последующем, учитывая последствия, которые перенес весь мир в период пандемии вируса. Специалисты утверждают, что медицина еще может столкнуться с вспышками вирусной инфекции, за счет новых штаммов SARS-CoV-2 [40]. Поэтому любому практикующему врачу очень важно иметь в арсенале средства, которые могут заранее спрогнозировать исход заболевания, помочь вовремя выбрать правильную тактику ведения пациента. К таким средствам можно отнести изменения в показателях крови при COVID-19. Наша задача состояла в том, чтобы проанализировать эти изменения по данным литературы и выделить главные маркеры уже на первых этапах оценки общего анализа крови. Несмотря на отсутствие каких-либо специфических изменений, можно выделить некую закономерность — гематологические предикторы неблагоприятного течения и исхода инфекции: увеличение индекса соотношения уровня нейтрофилов и лимфоцитов, увеличение ширины распределения эритроцитов (RDW), снижение гемоглобина, тромбоцитопению, лейкоцитоз (чаще за счет присоединения бактериальной инфекции), морфологические изменения клеток, повышение СОЭ [41,42,43]. Оценка многочисленных исследований показывают, что те или иные изменения в кроветворной системе при COVID-19 имеют патогенетические особенности, связанные именно с вирусом SARS-CoV-2, запускают цепочку коагулопатии отличающуюся от типичного ДВС — синдрома, вносят дополнительную информацию в понимание данной патологии. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 сам по себе не способен вызывать коагуляцию. А прогрессирующее увеличение уровня D-димеров (до 1500 нг/мл и более) при COVID-19, указывает на тяжесть течения и отражает активацию коагуляции из-за виремии и цитокинового шторма, повреждения эндотелия, а также суперинфекции и дисфункции органов [28,34, 35, 36].

Интересен факт, что совокупность гемоглобинопатии и дисметаболизма железа может серьезно повлиять на способность эритроцитов осуществлять транспорт O_2 с гипоксией, вызывая при этом тканевые изменения, связанные с гиперферритинемией (более 500-600 нг/мл) при COVID-19 [1]. А развитие гемолитической анемии по причине окислительного повреждения свободным ионом железа, может сказаться на

функционировании многих других органов с развитием гипоксемии, ишемии, полиорганной недостаточности и способствует прогрессированию гиперкоагуляции [18]. Свободное железо оказывает токсическое действие на альвеолярные клетки с развитием воспаления, которое при визуализации выглядит как «матовое стекло», в том числе за счет развития химического пневмонита, а не только вирусной пневмонии. Следовательно, своевременная коррекция анемического синдрома позволит также снизить риск тромботических осложнений [16].

Механизмы тромбоцитопении, вызванные COVID-19, могут быть различными [18]. Предполагается, в том числе, что тромбоциты расходуются на образование легочных тромбов, с целью предотвращения распространения вируса через кровоток [14]. Увеличение циркулирующих молодых и крупных тромбоцитов является компенсаторной реакцией организма на тромбоцитопению, они более функциональны и это может быть еще одним механизмом повышенного свертывания крови при COVID-19 [21-24].

Согласно клиническим рекомендациям, выделяют 4 формы (степени тяжести) COVID-19: легкую, средне-тяжелую, тяжелую и крайне тяжелую. Если опираться только на изменения показателей крови, то анализ красной крови больных коронавирусной инфекцией легкой степени тяжести достоверно значимых изменений не выявил, а при тяжелых формах снижение эритроцитов (с большей шириной распределения эритроцитов (RDW-SD) и гемоглобина, может быть проявлением или коморбидности или тяжести основного заболевания. Установлено, что уровень лейкоцитов особо не отражает степень тяжести пациентов, однако, снижение количества лимфоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и повышение уровня нейтрофилов по лейкоцитарной формуле, увеличение индекса соотношения этих показателей, является предиктором более тяжелого течения инфекции. Эти показатели могут свидетельствовать также о недостаточном ресурсе адаптационных механизмов организма при остром воспалении, указывать на неблагоприятные изменения общей реактивности больных с коронавирусной инфекцией, что имеет важное прогностическое значение. В тромбоцитарном ростке количественные изменения выявлены преимущественно у пациентов с тяжелым течением инфекции $\leq 120-180 \times 10^9/\text{л}$. О тяжести состояния будут свидетельствовать также и повышение уровня ферритина более 500нг/мл, СРБ от 10 и более 75мг/л, Д-димеры более 1000нг/мл, прокальцитонин и СОЭ, как маркеры воспалительного процесса [41, 44].

Морфология клеток периферической крови при COVID-19 меняется, однако типичные или специфические изменения не выявляются. Можно учитывать значительное снижение жесткости лимфоцитов, увеличение размера моноцитов, выявление более мелких и менее деформируемых эритроцитов и крупных, деформированных, активированных нейтрофилов. Причем эти изменения не восстанавливаются и через 7 месяцев, что свидетельствует о долгосрочном воздействии COVID-19 на систему кроветворения [37].

Заключение

Таким образом, данный обзор по изменению показателей крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19 раскрывает некоторые новые патогенетические механизмы, указывает на сочетанное многокомпонентное воздействие SARS-CoV-2 на все три ростка системы гемопоэза у больных: это и угнетение процессов насыщения эритроцита гемоглобином, развитие у части из них гемолитической анемии с регенераторной активацией костного мозга с незавершённым эритропоэзом, это и тромбоцитопения, связанная с прогрессированием патологического процесса и изменением объема тромбоцитов, это отсутствие реактивного лейкоцитоза на острое воспаление, уменьшение числа лимфоидных клеток. Причем все эти как количественные, так и качественные изменения кроветворения вовлечены в патогенез COVID-19 и, так или иначе, стимулируют процесс гиперкоагуляции, а следовательно, могут влиять на прогноз и тяжесть течения заболевания.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Сафуанова Г.Ш. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>): разработка концепции статьи, проверка содержания, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи
Константинова А.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-9347>): сбор и обработка материала, написание текста

Рябчикова Н.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9936-3890>): сбор и обработка материала, редактирование текста, интерпретация и анализ данных

Сафуанова Д.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7944-8585>): сбор и обработка материала, анализ данных

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Safuanova G.Sh. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>): development of the concept of the article, checking the content, editing the text, approval of the final version of the text of the manuscript
Konstantinova A.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-9347>): collecting and processing material, writing a text

Ryabchikova N.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9936-3890>): Material collection and processing, editing the text, data interpretation and analysis

Safuanova D.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7944-8585>): Material collection and processing, data interpretation and analysis

Список литературы/References:

- Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *Biological and Medicinal Chemistry*. 2020 Mar; v5:38 Preprint. doi:10.26434/chemrxiv.11938173.
- Ehsani S. COVID-19 and iron dysregulation: distant sequence similarity between hepcidin and the novel coronavirus spike glycoprotein. *Biology Direct*. 2020;15 (19):1-13. Doi:10.1186/s13062-020-00275-2
- Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radic Biol Med* 2019 Mar; 133: 130-143. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043.
- Евтюгина Н.Г., Санникова С.С., Пешкова А.Д. и др. Количественные и качественные изменения клеток крови при COV ID-19. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (2): 141–155. DOI: 10.17816/KMJ2021-14.
Yevtyugina N.G., Sannikova S.S., Peshkova A.D., et al. Quantitative and qualitative changes of blood cells in COV ID-19. *Kazan medical journal*. 2021; 102 (2): 141-155. DOI: 10.17816/KMJ2021-14. [in Russian]
- Zhao J., Yang Y., Huang H. et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Clinical Infectious Diseases* 2021; 73(2):328–331, doi:10.1093/cid/ciaa1150
- Задумина Д.Н., Скворцов В.В. Изменение гематологических показателей при COVID-19. *Лечащий Врач*. 2022; 11(25): 30-36. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.005.
Zadomina D.N., Skvortsov V.V. Change of hematological parameters in COVID-19. *Lechaschi Vrach*. 2022; 11 (25): 30-36. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.005. [in Russian]
- Liu Y, Sun W, Guo Y, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020 May 18; 31(4): 490–496. doi: 10.1080/09537104.2020.1754383.
- Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Sep; 193: 110-115. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.008.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J ThrombHaemost*. 2020 Jun; 18(6): 1469-1472. doi: 10.1111/jth.14848. Epub 2020 May 4. PMID: 32302435.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020 Jun; 7(6): e438–e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9. Epub 2020 May 11. PMID: 32407672; PMCID: PMC7213964.
- Thachil J. What do monitor platelet counts in COVID-19 teach us? *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8): 2071-2072. doi: 10.1111/jth.14879.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *ClinChimActa*. 2020 Jul; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25; 58(7): 1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
- Bomhof G, Mutsaers PGJ, Leebeek FWG, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020 Jul; 190(2): e61–e64. doi: 10.1111/bjh.16850.
- Chabert A, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, et al. Human platelets and their capacity of binding viruses: meaning and challenges? *BMC Immunol*. 2015 Apr 28; 16: 26. doi: 10.1186/s12865-015-0092-1.
- Assinger A. Platelets and infection — an emerging role of platelets in viral infection.. *Frontiers in immunology*. 2014, Dec 18; vol. 5: 649. doi:10.3389/fimmu.2014.00649
- Seyoum M, Enawgaw B, Melku M. Human blood platelets and viruses: defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. *Thromb J*. 2018 Jul 17; 16: 16. doi: 10.1186/s12959-018-0170-8.

19. Lador A, Leshem-Lev D, Spectre G, et al. Characterization of surface antigens of reticulated immature platelets. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Oct; 44(3): 291-297. doi: 10.1007/s11239-017-1533-x.
20. Handtke S, Steil L, Palankar R, et al. Role of Platelet Size Revisited-Function and Protein Composition of Large and Small Platelets. *ThrombHaemost*. 2019 Mar; 119(3): 407-420. doi: 10.1055/s-0039-1677875.
21. Hille L, Lenz M, Vlachos A, et al. Ultrastructural, transcriptional, and functional differences between human reticulated and non-reticulated platelets. *J ThrombHaemost*. 2020 Aug; 18(8): 2034-2046. doi: 10.1111/jth.14895.
22. Handtke S, Thiele T. Large and small platelets-(When) do they differ? *J ThrombHaemost*. 2020 Jun; 18(6): 1256-1267. doi: 10.1111/jth.14788.
23. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J HematolOncol*. 2020 Sep 4; 13(1): 120. doi: 10.1186/s13045-020-00954-7.
24. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*. 2020 Sep 10; 136(11): 1330-1341. doi: 10.1182/blood.2020007252.
25. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020 Sep 10; 136(11): 1317-1329. doi: 10.1182/blood.2020007214.
26. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4; 135(23): 2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.
27. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al; Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J ThrombHaemost*. 2020 Aug; 18(8): 1859-1865. doi: 10.1111/jth.14929.
28. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun; 46(6): 1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
29. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25; 58(7): 1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
30. Li, Q., Cao, Y., Chen, L. et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia*. 2020.34:2163–2172 doi:10.1038/s41375-020-0910-1
31. Thachil J, Cushman M, Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Res PractThrombHaemost*. 2020; 4(5): 731-736. Published 2020 Jul 6. doi:10.1002/rth.2.12372
32. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020 Jun; 190: 62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
33. Othman M, Labelle A, Mazzetti I, et al. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood*. 2007 Apr 1; 109(7): 2832-9. doi: 10.1182/blood-2006-06-032524. PMID: 17148587.
34. Escher R, Breakey N, Lämmle B. ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and D-dimers in COVID-19 inpatients. *Thromb Res*. 2020 Aug; 192: 174-175. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.032.
35. Martinelli N, Montagnana M, Pizzolo F, et al. A relative ADAMTS13 deficiency supports the presence of a secondary microangiopathy in COVID 19. *Thromb Res*. 2020 Sep; 193: 170-172. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.034.
36. Blasi A, von Meijenfeldt FA, Adelmeijer J, et al. In vitro hypercoagulability and ongoing in vivo activation of coagulation and fibrinolysis in COVID-19 patients on anticoagulation. *J ThrombHaemost*. 2020 Oct; 18(10): 2646-2653. doi: 10.1111/jth.15043.
37. O. Otto, P. Rosendahl, et al., J. Guck Real-time deformability cytometry: on-the-fly cell mechanical phenotyping/ *Nature Methods*, 2015, 12: 199-202 doi: 10.1038/nmeth/3181.
38. Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys J*. 2021 Jul 20; 120(14): 2838-2847. doi: 10.1016/j.bpj.2021.05.025.
39. Kaur G, Sandeep F, Olayinka O, et al. Morphologic Changes in Circulating Blood Cells of COVID-19 Patients. *Cureus*. 2021 Feb 18; 13(2): 13416. doi: 10.7759/cureus.13416. PMID: 33758711; PMCID: PMC7978157
40. Багненко, С. Ф., Рассохин, В. В., Трофимова и др. Эволюция пандемии COVID-19. Балтийский медицинский образовательный центр. 2021. 410 с.
Bagnenko, S.F., Rassokhin, V.V., Trofimova et al. Evolution of the COVID-19 pandemic. *Baltic Medical Education Center*. 2021: 410p [in Russian]
41. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2022. Версия 16 : 249с.
Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary methodological recommendations: Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). 2022, Version 16 :249. [in Russian]
42. Садретдинов М.А., Тимербулатов Ш.В., Валишин Д.А., и др. Диагностика COVID-19: неиспользованные технологии — возможности общего анализа крови. Медицинский вестник Башкортостана. 2020. Т. 15, № 3(87). С. 31-34. .
Sadretdinov M.A., Timerbulatov Sh.V., Valishin D.A., et al. COVID-19 diagnostics: Unused technologies — General blood analysis capabilities // *Bashkortostan Medical Journal*. 2020. vol. 15, . 3(87): 31-34. [in Russian]
43. Тимофеева Н.Ю., Кострова О.Ю., Стоменская И.С., и др. Изменения показателей общего анализа крови и коагулограммы при легком течении коронавирусной инфекции. Евразийский мед. журнал. 2021. № 2. С. 44-49.. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-2-44-49.
Timofeeva N.Yu., Kostrova O.Yu., Stomenskaya I.S., et al. Changes in the indicators of the general blood test and coagulogram in the mild course of coronavirus infection . *Acta medica Eurasica*. 2021. 2: 44-49. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-2-44-49. [in Russian]
44. Губенко Н.С., Будко А.А., Плисюк А.Г. и др. Связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021; 2(1): 90-101. doi.10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101.
Gubenko N.S., Budko A.A., Plisyuk A.G. et al. The relationship of the indicators of the general blood test with the severity of COVID-19 in hospitalized patients. *South-Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021; 2(1): 90-101. doi.10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101. [in Russian]