

Матвиенко О.Ю., Смирнова О.А., Корсакова Н.Е., Кобильянская В.А., Головина О.Г.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ДЛЯ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Резюме

Течение COVID-19 ассоциировано с высокой смертностью в связи с быстрым развитием респираторного дистресс-синдрома, нарушений в системе гемостаза и множественной полиорганной недостаточности. В связи с этим, ранняя диагностика и оценка степени тяжести течения заболевания крайне важна для своевременного и успешного лечения COVID-19. Целью нашего исследования явилась оценка прогностической значимости ряда показателей системы гемостаза. Обследованы 104 пациента с COVID-19. В зависимости от исхода заболевания (вы-

писка из стационара или летальный исход) пациенты были поделены на две группы. В обеих группах пациентов отмечались признаки гиперкоагуляции, однако протромбиновый тест по Квику и активность антитромбина были значительно снижены, в то время как уровни D-димера и гомоцистеина – повышены в группе пациентов с неблагоприятным исходом заболевания. Данные показатели могут служить лабораторными маркерами неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, гиперкоагуляция, гемостаз

Matvienko O.U., Smirnova O.A., Korsakova N.N., Kobilyanskaya V.A., Golovina O.G.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency of Russia

THE PROGNOSTIC VALUE OF SOME HEMOSTASIS PARAMETERS FOR PREDICTING THE COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Abstract

COVID-19 demonstrates a high mortality because of rapidly progress to severe and critical cases with respiratory distress syndrome, coagulation dysfunction, multiple organ failure, etc. Therefore, early identification of the disease expansion is very important to the clinical diagnosis and treatment of COVID-19. The aim of our study was to investigate the value of some coagulation parameters. These laboratory data were collected at hospitalization in 104

patients with COVID-19. Outcomes were divided into two types: hospital discharge and death. Coagulation profiles observed in both groups of patients reflect a hypercoagulability, but prothrombin test and antithrombin were significantly lower, while D-dimer and levels homocysteine – significantly higher in patients with poor prognosis. These tests could serve as diagnostic indicators for disease outcome.

Key words: COVID-19, hypercoagulability, hemostasis

Ведение. Пандемия COVID-19, которая характеризуется быстрым распространением, высокой контагиозностью, вариабельностью клинического течения и наличием тяжелых осложнений, явилась глобальной проблемой системы здравоохранения и мирового сообщества в целом. На настоящий момент хорошо известно, что для тяжелого и средне-тяжелого течения новой коронавирусной инфекции характерно наличие прокоагулянтных нарушений в системе гемостаза, развитие респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности [1]. У пациентов с COVID-19 отмечается высокая частота развития венозных тромбозных осложнений (ВТЭО), таких как тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), что ассоциировано с высокой смертностью [2,3,4]. С целью коррекции нарушений системы гемостаза и профилактики ВТЭО широкое распространение приобрело назна-

чение антикоагулянтных препаратов пациентам с COVID-19. В остром периоде заболевания предпочтение отдается препаратам низкомолекулярного гепарина (НМГ) [5]. Для успешного ведения пациентов с COVID-19 большое значение имеет ранняя диагностика развития осложнений, оценка степени тяжести течения заболевания, мониторинг проводимой терапии. Учитывая вышеперечисленное, оценка состояния системы гемостаза у данной категории больных представляется крайне важной для своевременного и успешного лечения COVID-19.

Цель исследования. Оценка прогностической значимости показателей системы гемостаза в течении COVID-19.

Методы. Образцы венозной крови были получены при госпитализации от 104 больных COVID-19 с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. В группу обследованных вошли 56 мужчин и 48 женщин в возрасте от 26 до 90 лет, медиана воз-

раста составила 66 лет. В зависимости от исхода заболевания (выписка из стационара или летальный исход) пациенты были поделены на две группы. У большинства больных имело место наличие сопутствующих хронических заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, ожирение, сахарный диабет 2-го типа. Критериями исключения из исследования явилось наличие онкологических заболеваний и иммунодефицитных состояний. Все пациенты получали антитромботическую профилактику препаратами НМГ в стандартной высокой профилактической дозировке. Для оценки состояния системы гемостаза пациентов определяли следующие показатели: активированное парциальное тромбoplastинное время (АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), концентрацию фибриногена (ФГ), активность фактора VIII (ф.VIII) и антитромбина (АТ), уровень D-димера и гомоцистеина (ГЦ), ристоцетин-кофакторную активность фактора Виллебранда (ф.В), антиген ф.В.

Основные исследования проводили на коагулометре ACL Top 300 (Automated Coagulation Laboratory, Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов HemosIL (Instrumentation Laboratory, США) согласно рекомендациям производителя. Определение активности ф.В проводили с помощью анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110 (SOLAR, Белоруссия) с использованием ристоцетина (CHRONO-PAR RISTOCETIN, CHRONO-LOG Corporation, США). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Для статистической обработки использовали пакет STATISTIKA 10, определяли медиану и 95%ый доверительный интервал (Me; 95% ДИ). Для сравнения показателей использовали критерий Манна-Уитни, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты, полученные при исследовании показателей плазменного гемостаза пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар, представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Показатели гемостаза пациентов с COVID-19
(Me, 95%ый ДИ: 2,5ый и 97,5ый процентили)**

Показатель	Выздоровление (N=81)	Летальный исход (N=23)	Здоровые лица (N=30)
АПТВ, с	26,3 17,4 – 38,6	24,5 20,3 – 83,2	30,6 27,2-33,0
ПТ, %	82,8 54,0 – 120,0	66,8* 37,0 – 110,0	93,0 86,0-113,9
Фибриноген, г/л	5,1* 2,3 – 10,4	5,1* 1,4 – 11,4	2,5 1,5-4,2
ф.VIII, %	136,2* 49,3 – 307,7	130,5* 53,6 – 330,9	104 72,9-163,1
Активность ф.В, %	295,0* 120,0 – 470,0	290,0* 235,0 – 660,0	97,0 63,0 – 144,3
Антиген ф.В, %	216,2* 131,3 – 790,7	238,2* 149,9 – 1000,0	107,0 74,6-161,1
ГЦ, ммоль/л	15,6* 6,9 – 39,0	21,2** 12,1 – 31,1	Me-10,0 5,0-14,8,
АТ, %	99,2 58,5 – 136,0	87,9* 54,1 – 122,0	94,0 75,0-120,2
D-димер, нг/мл	342,0* 63,0 – 3580,0	842,0* 155,0 – 1336,0	17,0 4,65-117,4

* - $p < 0,05$ различия с контрольной группой

° - $p < 0,05$ различия между группами пациентов.

Как видно из данных, представленных в таблице, у всех обследованных пациентов независимо от исхода заболевания отмечались признаки гиперкоагуляции, о чём свидетельствовало повышение концентрации ФГ, активности ф.VIII, активности и уровня фактора Виллебранда, а также – концентра-

ции D-димера, что согласуется с данными других исследований [6,7]. Значимый рост показателей, характеризующих состояние острофазных белков, таких как уровень ФГ, ф.VIII и ф.В, указывает на выраженный воспалительный ответ на развитие вирусной инфекции, что, в свою очередь, сопровождается про-

коагулянтными изменениями системы гемостаза у больных COVID-19. Необходимо отметить, что на фоне увеличения перечисленных параметров у пациентов выявлены низкие значения ПТ, что говорит об удлинении времени, необходимого для свёртывания плазмы в соответствующем тесте и, как правило, ассоциируется с гипокоагуляционной направленностью плазменного гемостаза. Наблюдения ряда авторов обнаружили такую же особенность при обследовании больных, страдающих различными инфекционными болезнями [8]. Однако вплоть до настоящего времени нет однозначного объяснения данному явлению. Предполагают, что при остром течении инфекционных заболеваний может страдать белковосинтетическая функция гепатоцитов [9]. Также рассматривают возможность развития коагулопатии потребления или появления аутоантител на фоне инфекционного процесса [10]. Существует мнение о защитной функции, которая способствует ограничению образования тромбина, предупреждая развитие тромботических осложнений [11]. Данные, полученные в настоящем исследовании, не дают возможности поддержать ту или иную точку зрения, но свидетельствуют о значимом снижении ПТ у обследованных пациентов по сравнению со здоровыми лицами. Обращает на себя внимание то, что между обеими группами больных отмечена разная степень снижения показателя ПТ. Так, в случае летального исхода показатель ПТ претерпевал наиболее выраженные изменения, что даёт основание рассматривать данный параметр в качестве прогностического признака при обследовании пациентов. О нарушении состояния системы гемостаза говорит наличие у обследованных больных эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствует значимое увеличение параметров, характеризующих уровень и активность фактора Виллебранда. Однако разница между двумя группами пациентов по данным показателям не была обнаружена. В то же время о состоянии сосудистой стенки возможно судить по уровню гомоцистеина, который, помимо различных негативных влияний на сосудистый эндотелий и тромбоцитарное звено гемостаза, является косвенным маркером повреждения эндотелия и может отражать наличие эндотелиальной дисфункции [12,13]. Данный показатель у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания был значимо выше, не только относительно контрольной группы, но и по сравнению с выжившими пациентами. Снижение активности антитромбина в значительной мере определяет прокоагулянтные изменения и является общепринятым фактором риска развития ВТЭО. Результаты нашего исследования показывают, что у выживших пациентов с тяжелой или среднетяжелой формой течения COVID-19 данный параметр при поступлении в стационар не отличался от нормальных значений. Однако в группе больных с неблагоприятным исходом заболевания отмечено выраженное уменьшение показателя, оце-

нивающего состоятельность данного естественного антикоагулянта, что позволяет считать его признаком, обладающим прогностической способностью при обследовании лиц с выявленной новой коронавирусной инфекцией. Важную информацию о состоянии системы гемостаза можно получить, оценивая такой показатель, как уровень D-димера, который свидетельствует как о степени активации процесса фибринолиза, так и о наличии или отсутствии тромбинемии. В настоящее время данный параметр широко используется в клинической практике для диагностики риска развития тромботических осложнений, а также при мониторинге антикоагулянтной терапии. В многочисленных работах, посвященных изучению системы гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, исследователи обращают внимание на выраженное повышение концентрации D-димера. При этом ряд авторов рассматривает чрезмерное повышение данного показателя как предиктор неблагоприятного исхода заболевания [14]. Результаты, приведенные в таблице, полностью соответствуют подобным наблюдениям. У пациентов обеих обследованных групп отмечена концентрация D-димера, значимо превышающая контрольные параметры. Однако обращает на себя внимание выявленное отличие данного показателя не только от значений здоровых лиц, но и между выжившими и умершими пациентами. Так, у пациентов с летальным исходом отмечалось более выраженное повышение концентрации D-димера, которая значимо превышала таковую у больных, благополучно завершивших лечение.

Выводы. Таким образом результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с COVID-19 отмечаются признаки гиперкоагуляции независимо от исхода заболевания. При тяжелом и среднетяжелом течении новой коронавирусной инфекции нарушения в системе гемостаза становятся ярко выраженными, появляются разнонаправленные изменения, которые могут быть предикторами неблагоприятного исхода заболевания. Такие показатели как ПТ, активность АТ, уровни D-димера и гомоцистеина могут служить лабораторными маркерами неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось

Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы

Сбор и обработка данных: все авторы

Предоставление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

Список литературы

1. Kipshidze N., Dargas G., White C. J. et al. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: treatment and care // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2020. – Vol. 26. – P. 1–7.
2. Katneni U.K, Alexaki A., Hunt R.C. et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2020. –Vol. 120, N 12. – P. 1668-1679.
3. Schulman S., Hu Y., Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2020. Vol. 120, N 12. – P. 1642-1653.
4. Пономаренко И. В., Сукманова И. А., Хорев Н. Г. и др. Тромботические синдромы у пациентки с Covid-19 молодого возраста (клинический случай) // *Бюллетень медицинской науки.* – 2022.– Т. 20, № 2. – С. 81–85.
5. Лобастов К.В., Счастливец И.В., Порембская О.Я. и др. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике // *Амбулаторная хирургия.* – 2020. – № 3-4. – С. 36-51.
6. Матвиенко О. Ю., Головина О. Г., Кобилянская В. А. и др. Состояние системы гемостаза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. эффективность антикоагулянтной профилактики // *Бюллетень медицинской науки.* – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 30–36.
7. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19 // *Пульмонология.* – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 645–657.
8. Хмилевская С. А., Зайцев И.А., Зрячкин Н.И. и др. Особенности состояния системы гемостаза и иммунопатологические реакции при Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей // *Журнал инфектологии.* – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 75 – 82.
9. Петров В.И., Пономарева А.В, Ивахненко И.В. и др. Этиопатогенетические аспекты повреждения печени у пациентов с COVID-19 // *Вестник ВолгГМУ.* – 2020. – Т. 4, № 76. – С. 9-18.
10. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* – 2020, Vol 18, N 4. – P. 844 – 847.
11. Морозова Т.В. Особенности гемостаза у больных с дифтерийной токсемией: Автореферат дис. канд. мед. наук. СПб., 2007. – 21 с.
12. Gerdes L. E., Kremer H. A., Ten K.C. et al. Homocysteine and marker of coagulation and endothelial cell activation // *Thromb Haemost.* – 2004. – Vol. 2, N 3. – P. 445-451.
13. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4-15.
14. Pryzdial E. L. G, Sutherland M. R., Lin B. H., Horwitz M. Antiviral anticoagulation // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 4, N 5. – P. 774-788.