



© CC Коллектив авторов, 2021
УДК 578.834.1-06 : 611.018.74 + 616-005.6
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47

А. А. Лебедева*, А. Н. Куликов, Ю. П. Ковальчук, М. И. Кадинская, А. М. Гинзбург, Т. Д. Власов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Поступила в редакцию 19.11.2021 г.; принята к печати 25.02.2022 г.

Резюме

Введение. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (НКИ COVID-19), вызванная вирусом COVID-19, протекающая в наиболее тяжелых формах, сопровождается не только развитием дыхательной недостаточности и острым респираторным дистресс-синдромом, но и другими, не менее опасными осложнениями, например, такими как ковид-ассоциированная коагулопатия.

Цель — изучить клинико-лабораторные особенности развития эндотелиальной дисфункции как основного компонента ковид-ассоциированной коагулопатии в разрезе наиболее часто встречающегося ее проявления — тромботических событий.

Методы и материалы. Ретроспективно была проанализирована медицинская документация 947 больных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных в Центр для лечения больных с НКИ COVID-19 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова во время так называемой «второй волны» пандемии с ноября 2020 г. по март 2021 г.

Результаты. Все тромботические осложнения были выявлены у пациентов только с тяжелой коронавирусной инфекцией (n = 561). Предрасполагающими факторами для развития тромбозов у наших пациентов были пожилой возраст, длительность госпитализации более 1 недели, коморбидность в виде ишемической болезни сердца. Стандартные скрининговые тесты системы гемостаза (микроскопия тромбоцитов, скрининг коагулограммы) не позволяют выявить каких-либо значимых особенностей в присутствии тромботических событий, что требует разработки новых исследований для оценки протромботического потенциала у больных с тяжелым течением НКИ COVID-19.

Заключение. Развитие тромботических событий является одним из наиболее грозных осложнений при тяжелом течении НКИ COVID-19, которое, в свою очередь, приводит к нарастанию дыхательной недостаточности за счет усиления тканевой гипоксии, а в дальнейшем — и к летальному исходу. У этих же пациентов повышен риск геморрагических событий как возможного побочного эффекта от проводимой терапии.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, ковид-ассоциированная коагулопатия, тромботические события, тромбозы, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Лебедева А. А., Куликов А. Н., Ковальчук Ю. П., Кадинская М. И., Гинзбург А. М., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и тромботические события у больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2021;28(4):38–47. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47.

* **Автор для связи:** Александра Александровна Лебедева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: aftotrof@gmail.com.

Aleksandra A. Lebedeva*, Aleksandr N. Kulikov, Iurii P. Kovalchuk, Margarita I. Kadinskaya, Aleksandr M. Ginzburg, Timur D. Vlasov

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND THROMBOTIC EVENTS IN PATIENTS WITH SEVERE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Received 19.11.2021; accepted 25.02.2022

Summary

Introduction. The novel coronavirus infection COVID-19 (NCI COVID-19) caused by the COVID-19 virus, which occurs in the most severe forms, is accompanied not only by the development of respiratory failure and acute respiratory distress syndrome, but also by other equally dangerous complications such as covid-associated coagulopathy.

The **objective** was to study the clinical and laboratory features of the development of endothelial dysfunction as the main component of covid-associated coagulopathy in the context of its most common manifestation – thrombotic events.

Methods and materials. The medical records of 947 patients with confirmed novel coronavirus infection COVID-19 hospitalized at the Center for the Treatment of Patients with NCI COVID-19 of Pavlov University of the Ministry of Health of the Russian Federation during the so-called «2nd wave» of the pandemic from November 2020 to March 2021.

Results. All thrombotic complications were detected only in patients with severe coronavirus infection (561 patients). Predisposing factors for the development of thrombosis in our patients were: advanced age, duration of hospitalization for more than 1 week, comorbidity in the form of coronary artery disease. Standard screening tests of the hemostasis system (platelet microscopy, coagulogram screening) do not reveal any significant features in the presence of thrombotic events, which requires the development of new studies to assess prothrombotic potential in patients with severe NCI COVID-19.

Conclusion. The development of thrombotic events is one of the most formidable complications in the severe course of NCI COVID-19, which in turn leads to an increase in respiratory failure due to increased tissue hypoxia, and subsequently to death. The same patients have an increased risk of hemorrhagic events as a possible side effect of the therapy.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, covid-associated coagulopathy, thrombotic events, thrombosis, endothelial dysfunction

For citation: Lebedeva A. A., Kulikov A. N., Kovalchuk Yu. P., Kadinskaya M. I., Ginzburg A. M., Vlasov T. D. Endothelial dysfunction and thrombotic events in patients with severe novel coronavirus infection COVID-19. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):38 – 47. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47.

* **Corresponding author:** Aleksandra A. Lebedeva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: aftotrof@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (НКИ COVID-19), вызванная вирусом COVID-19, протекающая в наиболее тяжелых формах, сопровождается не только развитием дыхательной недостаточности и острым респираторным дистресс-синдромом, но и другими не менее опасными осложнениями, например, такими как ковид-ассоциированная коагулопатия [1].

Ковид-ассоциированная коагулопатия (КАК), наподобие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), может проявляться как тромботическими, так и геморрагическими событиями, в зависимости от сроков течения заболевания.

Настоящая статья посвящена наиболее частым событиям, развивающимся в рамках КАК, а именно – тромбозам и ассоциированной с ними эндотелиальной дисфункции.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В рамках исследования ретроспективно была проанализирована медицинская документация 947 больных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (положительный результат ПЦР-теста на SARS-COV-2 и наличие двусторонней вирусной пневмонии по данным описания компьютерной томограммы органов грудной клетки (КТ ОГК)), госпитализированных в Центр для лечения больных с НКИ COVID-19 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова во время так называемой «второй волны» пандемии с ноября 2020 г. по март 2021 г.

Во время госпитализации всем пациентам были выполнены следующие исследования: лабораторные (клинический анализ крови, развернутый биохимический анализ крови, скрининговая коагулограмма, Д-димер, прокальцитонин, ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), С-реактивный белок (СРБ)), инструментальные (электрокардиография (ЭКГ), компьютерная томография органов грудной клетки).

При подозрении на возникновение тромботического события пациентам дополнительно по показаниям могли выполняться и другие методы обследования: ультразвуковое доплеровское исследование пораженных сосудов, компьютерная томография пораженных областей с внутривенным болюсным контрастированием (например, КТ-ангиография легких при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА)), эхокардиография.

У части больных, маршрутизированных в отделения реанимации и интенсивной терапии по причине нарастания дыхательной недостаточности, исследовались уровни фактора С5а системы комплемента и фактора Виллебранда.

У 29 больных дополнительно была исследована агрегационная активность тромбоцитов с различными индукторами – аденозиндифосфатом, арахидоновой кислотой, коллагеном, эпинефрином, ристоцетином. В качестве группы сравнения выступали пациенты – реконвалесценты после перенесенной НКИ COVID-19 (23 человека).

Все пациенты были разделены на две группы: группа со среднетяжелым течением НКИ COVID-19 (386 человек) и тяжелым течением инфекции (561 человек), основным критерием которого было наличие дыхательной недостаточности, а именно – зафиксированная сатурация при дыхании атмосферным кислородом от 93 % и ниже.

Статистический анализ проводили в программе «GraphPad Prism v9.2.0» (283). Преимущественно использовали методы непараметрической статистики (критерий Манна – Уитни), в связи с тем, что массив обрабатываемых данных не подчинялся нормальному распределению. Для категориальных данных использовали точный критерий Фишера. Уровень значимости в виде $p < 0,05$ был принят за достоверный. В дальнейшем результаты были представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25 % и 75 %).

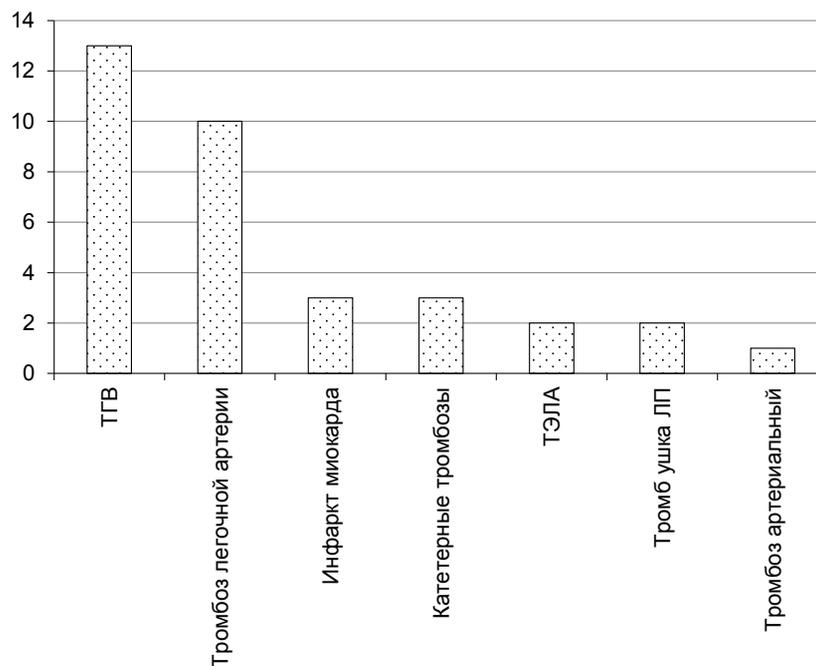


Рис. 1. Типы тромботических событий
Fig. 1. Types of thrombotic events

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных 947 госпитализированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением НККИ зарегистрировано 34 тромботических события у 30 (3 %) пациентов. У 4 пациентов отмечено несколько тромботических событий.

В структуре тромбозов преобладали тромбозы вен верхних и нижних конечностей (47 %) с признаками тромбозэмболии, формирование тромбов в легочной артерии (35 %) без признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей, вен малого таза или центральных вен в зоне их катетеризации (рис. 1). Гораздо реже течение НККИ COVID-19 осложнялось развитием инфаркта миокарда (8 %), тромбозом ушка левого предсердия (5 %) и артериальным тромбозом периферической локализации (2 %).

В 2 случаях тромбоз глубоких вен голени осложнился развитием тромбозэмболии легочной артерии, а у еще 2 пациентов с тромбами в ушке левого предсердия (на фоне фибрилляции предсердий) были обнаружены тромбоз легочной артерии и тромб в подколенной вене нижней конечности. Необходимо отметить, что оба вышеуказанных пациента на момент диагностики тромбоза получали антикоагулянты в полной дозе.

Все тромботические осложнения были выявлены у пациентов только с тяжелым течением коронавирусной инфекции (561 пациент). Соответственно, в последующем анализировали только данные этой группы пациентов. При пересчете в этой категории больных частота тромботических осложнений становится еще более высокой (5 %).

При сопоставлении клинических данных у пациентов с тромботическими осложнениями и без таковых при тяжелом течении НККИ удалось выявить ряд особенностей (табл. 1).

Больные с тромбозами были старше, у них значимо чаще встречались различные формы ишемической болезни сердца (табл. 2). При этом чаще встречались и геморрагические осложнения (у 6 пациентов — 20 % больных с тромбозами). Всего зарегистрировано 8 событий — 2 носовых кровотечения, 2 спонтанные гематомы мягких тканей, 1 желудочно-кишечное кровотечение, 1 легочное кровотечение, 1 макрогематурия). Необходимо отметить, что из 6 больных с кровотечениями на фоне тромбозов 4 пациента исходно получали антиагрегантную терапию (Клопидогрел, двойная антитромботическая терапия в виде сочетания Клопидогреля и аспирина у 1 пациента).

Значимая статистическая разница была обнаружена в частоте перевода пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) как по причинам тромботических или геморрагических событий, так и по причине нарастания дыхательной недостаточности. Закономерно, что среди больных с тромботическими событиями $\frac{2}{3}$ в тот или иной момент госпитализации были переведены на койки ОРИТ.

Интересен факт того, что вероятность развития геморрагического события была значимо выше (в 3 раза) у пациентов с текущими тромботическими событиями.

Частота летального исхода у больных с тромбозами драматически возрастала, как по причинам самого тромботического инцидента, так и ввиду прогрессирования ковидной инфекции и дыха-

Таблица 1

Основные характеристики больных с тяжелым течением НКИ в зависимости от наличия тромботических событий

Table 1

Main characteristics of patients with severe NCI depending on the presence of thrombotic events

| Характеристика | Пациенты с тромбозами, n = 31 | Пациенты без тромбозов, n = 530 | p |
|---------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | М [Q1; Q3] | М [Q1; Q3] | |
| Возраст, лет | 72 [63; 82] | 64 [55; 73] | 0,0017 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 28,76 [25,71; 33,14] | 29,38 [25,82; 32,85] | 0,2403 |
| День болезни на момент госпитализации | 7 [4; 12,25] | 8 [6; 10] | 0,2003 |
| Длительность госпитализации | 16 [11; 20] | 10 [8; 15] | 0,0007 |
| Мужчины/женщины, % (n) | 51,6 (16)/48,3 (15) | 53,7 (285)/46,2 (246) | 0,4788 |
| Переведенные в ОРИТ, % (n) | 71 (22) | 16 (85) | <0,0001 |
| Пациенты с кровотечениями, % (n) | 22 (7) | 6,02 (32) | 0,0034 |
| Умерли, % (n) | 59,06 (18) | 10,35 (55) | <0,0001 |

Таблица 2

Коморбидность у больных с тяжелым течением НКИ в зависимости от наличия тромботических событий

Table 2

Comorbidity in patients with severe NCI depending on the presence of thrombotic events

| Сопутствующая патология | Пациенты с тромбозами, n = 31 | Пациенты без тромбозов, n = 530 | p |
|---|----------------------------------|------------------------------------|---------------|
| Сахарный диабет, % (n) | 29,03 (9) | 41,5 (22) | 0,0828 |
| Фибрилляция предсердий, % (n) | 0,13 (4) | 8,66 (46) | 0,5106 |
| Гипертоническая болезнь, % (n) | 74,2 (23) | 58,9 (313) | 0,1306 |
| Ишемическая болезнь сердца, % (n) | 23,9 (10) | 16,9 (90) | 0,0498 |
| Хроническая обструктивная болезнь легких, % (n) | 12,9 (4) | 13,9 (74) | 0,9999 |
| Онкологические заболевания, % (n) | 16,12 (5) | 7,53 (40) | 0,0943 |
| Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, % (n) | 3,22 (1) | 2,25 (12) | 0,5283 |
| Бронхиальная астма, % (n) | 6,45 (2) | 3,57 (19) | 0,3277 |

тельной недостаточности. Так, смертность в группе пациентов с тромбозами составила 58 %, что было в 6 раз выше, чем у лиц без тромботических осложнений (табл. 1).

При анализе данных лучевых исследований отмечено более распространенное поражение легочной ткани именно у пациентов с тромботическими событиями. Так, более чем у 70 % из них, по данным лучевых исследований, распространенность специфичных для НКИ COVID-19 изменений паренхимы легких составляла более 50 %.

Больные с тромбозами несколько чаще получали различные виды антицитокиновой терапии (16 (52 %) против 174 (33 %), $p = 0,006$). Наиболее частым антицитокиновым препаратом, применяемым в обеих группах, был ингибитор интерлейкина-6 Тоцилизумаб, гораздо реже использовались ингибиторы янус-киназ (Барицитиниб, Тофацитиниб, Руксолитиниб) (рис. 2).

Подавляющее большинство обследованных в обеих группах получали лечебные дозы антикоагулянтных препаратов (23 (74,2 %) против 364

(68,7 %) соответственно, $p > 0,05$), это были преимущественно низкомолекулярные гепарины (из расчета 0,1 мг/кг 2 раза в сутки).

Ряд пациентов получали терапию антиагрегантами (1 пациент в группе больных с тромбозами и 4 пациента в группе сравнения), однако их число и удельный вес не позволяют делать каких-либо заключений.

Результаты исследования клинического анализа крови у больных тяжелой НКИ позволяют заключить, что у пациентов с тромбозами наблюдались статически более значимо высокие уровни нейтрофилов и более низкие уровни лимфоцитов, что соответствует большей тяжести инфекции (табл. 3).

При биохимическом исследовании крови у больных с тромбозами уровень мочевины оказался выше, а уровень общего белка и АЛТ ниже, чем у больных без тромботических событий (табл. 4).

При оценке наиболее клинически значимых маркеров инфекционно-воспалительного ответа при COVID-19 (прокальцитонин, ферритин, ЛДГ, СРБ) нами отмечены более высокие уровни СРБ,

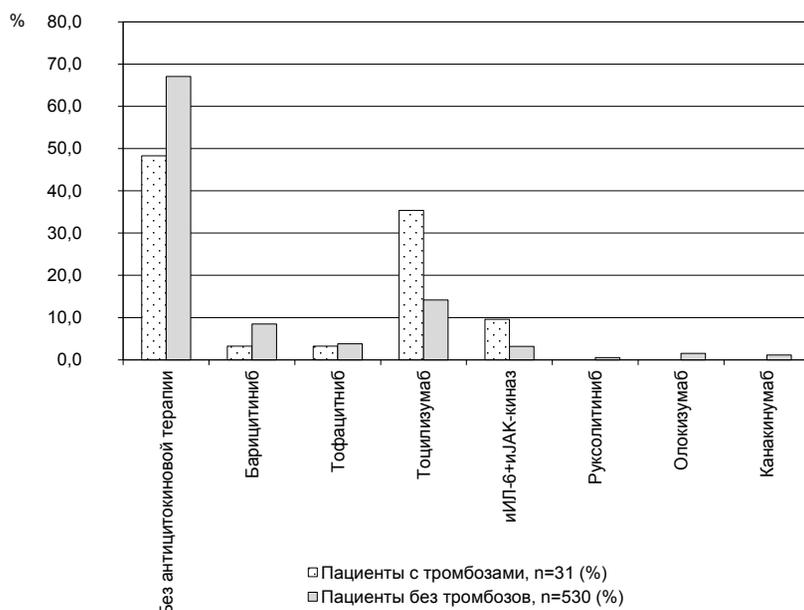


Рис. 2. Распределение антицитокиновой терапии

Fig. 2. Distribution of anti-cytokine therapy

Таблица 3

Показатели клинического анализа крови у больных с тяжелым течением НКИ в зависимости от наличия тромботических событий

Table 3

Parameters of the clinical blood testing in patients with severe NCI depending on the presence of thrombotic events

| Показатель | Пациенты с тромбозами, n = 31 | Пациенты без тромбозов, n = 530 | p |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------|
| | M [Q1; Q3] | M [Q1; Q3] | |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 4,5 [3,9; 4,8] | 4,5 [4,2; 4,9] | 0,0782 |
| Гемоглобин, г/л | 134 [116; 142] | 135 [124; 144,5] | 0,1265 |
| Цветовой показатель | 0,89 [0,865; 0,93] | 0,89 [0,86; 0,92] | 0,2812 |
| Гематокрит, % | 41,45 [37,35; 45,1] | 42 [39,25; 45,2] | 0,2571 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 8,08 [6,55; 12,63] | 7,83 [5,59; 10,29] | 0,0571 |
| Нейтрофилы, 10 ⁹ /л | 6,72 [4,645; 11,7] | 6,27 [3,99; 8,505] | 0,0465 |
| Лимфоциты, 10 ⁹ /л | 0,8 [0,6; 1,1] | 1 [0,7; 1,3] | 0,0318 |
| Моноциты, 10 ⁹ /л | 0,465 [0,38; 0,65] | 0,47 [0,335; 0,65] | 0,4755 |
| Эозинофилы, 10 ⁹ /л | 0 [0; 0,0085] | 0 [0; 0,0035] | 0,4066 |
| Базофилы, 10 ⁹ /л | 0,017 [0,0105; 0,029] | 0,018 [0,011; 0,0275] | 0,4961 |

прокальцитонина и ЛДГ в группе больных с тромботическими событиями, в то время как уровень ферритина значимо не отличался, хотя и отмечалась отчетливая тенденция к более высоким значениям у больных с тромбозами (табл. 5).

Особый интерес вызывали возможные особенности гемостаза у больных с тромботическими событиями.

При подсчете числа и оценке характеристик распределения тромбоцитов крови значимых различий между больными исследуемых групп не выявлено (табл. 6).

Анализ изменений традиционных показателей плазменного звена гемостаза не выявил значимых

отличий между пациентами, перенесшими тромбозы и избежавшими этих осложнений, за исключением уровня Д-димера, который был закономерно больше в группе с тромботическими событиями, даже несмотря на преобладание лиц пожилого и старческого возраста (средний возраст у больных с тромбозами — 72 [63; 82] года, у больных без тромботических событий — 64 [55; 73] года) (табл. 7). Важно отметить, что среди обследуемых не было лиц с врожденными нарушениями гемостаза, верифицированными до инфицирования вирусом SARS-COV-2.

В качестве показателей сосудистого звена гемостаза у больных НКИ COVID-19 мы избрали

Таблица 4

Показатели биохимического исследования крови у больных с тяжелым течением НКИ в зависимости от наличия тромботических событий

Table 4

Parameters of the biochemical blood testing in patients with severe NCI depending on the presence of thrombotic events

| Показатель | Пациенты с тромбозами, n = 31 | Пациенты без тромбозов, n = 530 | p |
|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | М [Q1; Q3] | М [Q1; Q3] | |
| Амилаза, Е/л | 50 [39; 76] | 55 [44; 73,5] | 0,2104 |
| АЛТ, Е/л | 27,6 [16,3; 44,1] | 34,9 [24,65; 57,6] | 0,0163 |
| АСТ, Е/л | 37 [33; 48,5] | 43 [33; 59] | 0,0649 |
| Калий, ммоль/л | 4,15 [3,9; 4,45] | 4,1 [3,8; 4,35] | 0,1185 |
| Натрий, ммоль/л | 138,5 [136; 140,6] | 137,1 [135,4; 139,2] | 0,0358 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 10,7 [8,5; 12,7] | 10,7 [8,9; 13,25] | 0,4034 |
| Непрямой билирубин, мкмоль/л | 8,1 [6,4; 9,1] | 8,1 [6,7; 9,7] | 0,4001 |
| Прямой билирубин, мкмоль/л | 2,6 [1,7; 3,3] | 2,6 [2,1; 3,5] | 0,287 |
| Креатинин, ммоль/л | 0,085 [0,077; 0,108] | 0,09 [0,08; 0,102] | 0,2395 |
| Мочевина, ммоль/л | 7,3 [5,4; 11,1] | 6,2 [4,8; 8,3] | 0,0098 |
| Общий белок, г/л | 66 [60; 68] | 68,25 [66; 72] | <0,0001 |
| Глюкоза, ммоль/л | 7,5 [6,34; 10,16] | 7,21 [6,43; 8,36] | 0,136 |

Таблица 5

Воспалительные маркеры у больных с тяжелым течением НКИ в зависимости от наличия тромботических событий

Table 5

Inflammatory markers in patients with severe NCI depending on the presence of thrombotic events

| Маркер | Пациенты с тромбозами, n = 31 | Пациенты без тромбозов, n = 530 | p |
|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------|
| | М [Q1; Q3] | М [Q1; Q3] | |
| Прокальцитонин, мкг/л | 0,1306 [0,1278; 0,2808] | 0,1292 [0,121; 0,1292] | 0,0091 |
| Ферритин, мкг/л | 689 [404; 1499] | 533 [384; 986] | 0,1256 |
| ЛДГ, Е/л | 339 [309,5; 421] | 309,5 [261; 363] | 0,0104 |
| СРБ, мг/л | 73,49 [38,8; 138] | 56,26 [25,21; 92,95] | 0,0312 |

один из факторов, отражающих активацию компонента с формированием мембраноатакующего комплекса, повреждающего эндотелий. Роль этого механизма в инициации «тромбовоспаления» широко обсуждается в литературе, посвященной COVID-19 [2].

Уровень С5а был повышен у 100 % обследуемых, а медиана превышала верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, а у некоторых пациентов — более чем в 5 раз. По итогам обследования 35 пациентов с тяжелым течением НКИ, среднее значение фактора Виллебранда превышало верхнюю границу нормы в 2 раза и отклонялось выше референтного уровня у 97,1 % обследованных пациентов (табл. 8).

При оценке функциональных характеристик тромбоцитарного звена у больных с тяжелым течением НКИ было выявлено, что в острый период инфекции у больных значимо повышалась агрегация тромбоцитов при индукции АДФ и эпинефрином, независимо от используемых низких

или высоких доз. При этом АДФ способствовал как возрастанию амплитудных характеристик агрегации тромбоцитов, так и увеличению площади под кривой агрегации (AUC), в то время как индукция эпинефрином приводила только к значимому росту площади под кривой, но при этом сопровождалось двукратным сокращением лаг-периода — промежутка времени от начала действия стимула до начала агрегации. Добавление других индукторов агрегации (арахидоновая кислота, коллаген, ристоцетин) не приводило к значимым изменениям параметров агрегации у пациентов в остром периоде инфекции (табл. 9; 10).

По итогам анализа наших данных обращает на себя внимание тот факт, что среди всех обследованных тромботические осложнения были обнаружены только у больных с тяжелым течением НКИ COVID-19, т. е. в присутствии дыхательной недостаточности. Частота событий у этой категории пациентов составила 5,4 %. Наиболее часто

Таблица 6

Показатели клеточного тромбоцитарного звена гемостаза у больных с тяжелым течением НКИ в зависимости от наличия тромботических событий

Table 6

Parameters of the cellular platelet link of hemostasis in patients with severe NCI depending on the presence of thrombotic events

| Показатель | Пациенты с тромбозами, n = 31 | Пациенты без тромбозов, n = 530 | p |
|--|-------------------------------|---------------------------------|--------|
| | М [Q1; Q3] | М [Q1; Q3] | |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | 226,5 [148; 296] | 235 [181; 293] | 0,2596 |
| Ширина распределения тромбоцитов по объему, фл | 11,6 [10,25; 13,5] | 11,73 [10,66; 13] | 0,4198 |
| Средний объем тромбоцита, фл | 10,5 [9,7; 10,8] | 10,3 [9,8; 10,9] | 0,3948 |
| Процент крупных тромбоцитов, % | 28,5 [22; 31,4] | 27,45 [23,13; 32,15] | 0,3822 |
| Число крупных тромбоцитов, 10 ⁹ /л | 28,5 [22; 31,5] | 27,5 [23; 32] | 0,3687 |
| Тромбокрит, % | 0,24 [0,15; 0,31] | 0,245 [0,19; 0,305] | 0,2529 |

Таблица 7

Показатели скрининговой коагулограммы у больных с тромбозами и без

Table 7

Parameters of the screening coagulogram in patients with and without thrombosis

| Показатель | Пациенты с тромбозами, n = 31 | Пациенты без тромбозов, n = 530 | p |
|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|---------|
| | М [Q1; Q3] | М [Q1; Q3] | |
| Д-димер, мкг/л | 1229 [813; 6524] | 557 [342; 1003] | <0,0001 |
| Фибриноген, г/л | 5,22 [4,73; 5,22] | 5,22 [4,88; 5,22] | 0,1782 |
| АПТВ, с | 34,6 [32,9; 39,1] | 34,3 [31,6; 37,3] | 0,0908 |
| ПТИ, % | 99,1 [89,43; 101,9] | 99,1 [96,49; 101,9] | 0,124 |
| ПТВ, с | 11,1 [10,8; 12,3] | 11,1 [10,8; 11,4] | 0,1237 |
| МНО | 0,99 [0,96; 1,1] | 0,99 [0,96; 1,02] | 0,1243 |

Примечание: АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс; ПТВ – протромбиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

Таблица 8

Параметры сосудистого звена гемостаза у больных с тяжелым течением НКИ COVID-19

Table 8

Parameters of the vascular link of hemostasis in patients with severe NCI COVID-19

| Параметр | Среднее значение | SD | Референсное значение | Ниже референса | Выше референса |
|-----------------------------------|------------------|------|----------------------|----------------|----------------|
| С5а, нг/мл (n = 38) | 96,7 | 30,4 | 4,0 – 30,0 | 0,0 % | 100 % |
| Фактор Виллебранда, Е/мл (n = 35) | 2,8 | 0,7 | 0,5 – 1,5 | 0,0 % | 97,1 % |

Таблица 9

Параметры функциональной активности тромбоцитов при индукции аденозиндифосфатом

Table 9

Parameters of the platelet functional activity in induction with adenosine diphosphate

| ADF S | Ковид, n = 29 | | | Постковид, n = 23 | | | p |
|--------|---------------|-----------|-----------|-------------------|----------|-----------|---------|
| | медиана | Q1 | Q3 | медиана | Q1 | Q3 | |
| RES, с | 74,55 | 65,88 | 82,55 | 57,35 | 45,20 | 70,38 | 0,01 |
| MAX, с | 74,50 | 65,88 | 82,55 | 57,35 | 45,20 | 70,38 | 0,01 |
| FIN, с | 67,70 | 57,00 | 79,48 | 53,25 | 20,60 | 69,30 | 0,02051 |
| AUC | 16 125,50 | 14 246,25 | 18 260,00 | 10 750,00 | 6 567,75 | 12 124,50 | 0,00073 |
| LAG, с | 30,55 | 24,45 | 39,60 | 37,45 | 28,58 | 44,50 | 0,16849 |

Примечание: здесь и далее ADF – АДФ, аденозиндифосфат; RES – результат агрегации; MAX – максимальная агрегация, FIN – финальная агрегация; AUC – area under curve, площадь под кривой; LAG – lag time, время задержки.

Таблица 10

Параметры функциональной активности тромбоцитов при индукции эпинефрином

Table 10

Parameters of the platelet functional activity in induction with epinephrine

| EPI S | Ковид, n = 29 | | | Постковид, n = 23 | | | p |
|-------|---------------|-----------|-----------|-------------------|----------|-----------|---------|
| | медиана | Q1 | Q3 | медиана | Q1 | Q3 | |
| RES | 78,40 | 67,08 | 82,03 | 78,70 | 63,07500 | 84,85000 | 0,86873 |
| MAX | 77,75 | 65,63 | 82,03 | 78,70 | 63,07500 | 84,85000 | 0,67615 |
| FIN | 72,40 | 62,88 | 78,18 | 73,80 | 57,35 | 77,80000 | 0,83063 |
| AUC | 14 154,00 | 12 575,00 | 15 659,25 | 10 111,00 | 7,862,25 | 12,462,00 | 0,00057 |
| LAG | 56,05 | 45,25 | 70,23 | 127,70 | 78,15000 | 166,02500 | 0.00010 |

встречаемыми тромботическими событиями были тромбозы вен верхних и нижних конечностей, тромбозомболия или тромбоз легочной артерии, что совпадает с данными литературы [3]. Частота артериальных тромботических событий не превышала 3 %, что аналогично данным P. Demelo-Rodriguez et al. [4].

Предрасполагающими факторами для развития тромбозов у наших пациентов были пожилой возраст, длительность госпитализации более 1 недели, коморбидность в виде ишемической болезни сердца (ИБС), что не противоречит данным литературы [5]. Нами также отмечено, что пациенты с тромботическими событиями чаще переводились в отделения реанимации и интенсивной терапии по тем или иным показаниям (наиболее частая причина — в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью (ДН)), тромбозы у них нередко сочетались с геморрагическими событиями. У лиц с тромбозами закономерно чаще отмечались летальные исходы. Таким образом, развитие тромботических осложнений утяжеляет течение НКИ COVID-19, предрасполагает к утяжелению уже имеющейся дыхательной недостаточности, развитию геморрагических событий, возможно, как следствие побочного эффекта применения лечебных доз низкомолекулярных гепаринов.

Любопытно, что больные с тромбозами чаще страдали ИБС, в связи с чем можно сделать предположение о взаимном отягощении уже существующего протромботического состояния (ИБС) при присоединении НКИ COVID-19.

Как уже было упомянуто выше, тромботические осложнения были более свойственны пациентам с более тяжелым течением НКИ COVID-19, что подтверждается большим процентом поражения легочной ткани по данным КТ ОГК, что аналогично данным из других центров [6].

Другим интересным фактом явилось то, что на момент обнаружения тромботического события более 70 % больных уже получали полнотозовую антикоагулянтную терапию, что может свидетельствовать о неэффективности высоких доз НМГ у больных с уже развившейся ДН, на что также указывают данные литературы [7].

Полученные данные лабораторных анализов также подтверждают факт более тяжелого течения НКИ COVID-19 при развитии тромботических событий: это статистически более значимые уровни нейтрофилов в сочетании с более низкими уровнями лимфоцитов, повышенные уровни воспалительных маркеров, таких как СРБ, ЛДГ и прокальцитонин, что было также продемонстрировано в исследовании X. Xiong [8].

В то же время развитие тромботических событий сопровождается лабораторными признаками нарастания катаболизма, вероятно, вследствие как самой острой инфекции, так и применения глюкокортикостероидов. Такими признаками явились более высокий уровень мочевины, более низкие уровни АЛТ и общего белка.

Интересен тот факт, что стандартные скрининговые тесты системы гемостаза (микроскопия тромбоцитов, скрининг коагулограммы) не позволяют выявить каких-либо значимых особенностей в присутствии тромботических событий, что требует разработки новых исследований для оценки протромботического потенциала у больных с тяжелым течением НКИ COVID-19.

С другой стороны, при исследовании маркеров, указывающих на эндотелиальную дисфункцию (фактор С5а комплемента, фактор Виллебранда), нами, наоборот, обнаружено их выраженное повышение, что требует дальнейшего исследования со сравнением уровня данных маркеров у лиц со среднетяжелым течением НКИ COVID-19.

У всех обследованных нами больных тяжелого течения была обнаружена активация системы комплемента. Важным показателем, косвенно отражающим интенсивность сосудистых воспалительных реакций, можно считать фактор Виллебранда, который, наряду с индукцией адгезии и агрегации тромбоцитов, выступает еще и в роли острофазного реактанта. Повышенные концентрации фактора Виллебранда ассоциированы с дисфункцией эндотелия и сосудистым воспалением и могут отражать выраженность повреждения эндотелия [9].

Выявленные изменения отражают тяжесть эндотелиальной дисфункции при коронавирусу-

ной инфекции, что, в свою очередь, создает предпосылки к тромботическим событиям.

В то же время у больных COVID-19 тяжелого течения отмечалось увеличение агрегации тромбоцитов в ответ на «вторичные» индукторы (АДФ, эпинефрин), при этом АДФ увеличивал площадь под кривой агрегатограммы за счет увеличения ее амплитуды, а эпинефрин — за счет укорочения латентного времени реакции.

ВЫВОДЫ

1. Развитие тромботических событий является одним из наиболее грозных осложнений при тяжелом течении НКИ COVID-19, которое, в свою очередь, приводит к нарастанию дыхательной недостаточности за счет усиления тканевой гипоксии, а в дальнейшем и к летальному исходу. У этих же пациентов повышен риск геморрагических событий как возможного побочного эффекта от проводимой терапии.

2. Тромбозы при НКИ COVID-19 тесно связаны с текущим воспалительным процессом, что позволяет говорить о развитии тромбовоспаления, на что указывает повышение маркеров эндотелиальной дисфункции.

3. Существующие в настоящее время скрининговые тесты состояния системы гемостаза не позволяют полноценно оценить степень активации тромбовоспаления, о наличии которого мы можем судить только по косвенным параметрам (СРБ, прокальцитонин, ЛДГ).

4. Применение антикоагулянтной терапии даже в лечебных дозах на этапе развития дыхательной недостаточности не позволяет профилактировать развитие тромботических событий.

5. Требуется поиск новых средств для профилактики развития эндотелиальной дисфункции и тромбовоспаления уже на ранних фазах течения острой инфекции, а значит, и тромботических событий при развитии тяжелого течения НКИ COVID-19.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goswami J. et al. A review of pathophysiology, clinical features, and management options of COVID-19 associated coagulopathy // *Shock* (Augusta, Ga.). – 2021. – Vol. 55, № 6. – P. 700.

2. Gu S. X. et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – P. 1–16.

3. Klok F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thrombosis research*. – 2020. – № 191. – P. 145–147.

4. Demelo-Rodríguez P. et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels // *Thrombosis research*. – 2020. – № 192. – С. 23–26.

5. Miesbach W., Makris M. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. – 2020. – № 26. – P. 1076029620938149.

6. Klok F. A. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis // *Thrombosis research*. – 2020. – № 191. – P. 148–150.

7. REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19 // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385, № 9. – P. 777–789.

8. Xiong X., Chi J., Gao Q. Prevalence and risk factors of thrombotic events on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Thrombosis journal*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 1–9.

9. Bonaventura A. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // *Nature Reviews Immunology*. – 2021. – Vol. 21, № 5. – P. 319–329.

REFERENCES

1. Goswami J. et al. A review of pathophysiology, clinical features, and management options of COVID-19 associated coagulopathy // *Shock* (Augusta, Ga.). 2021;55(6):700.

2. Gu S. X. et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation // *Nature Reviews Cardiology*. 2020:1–16.

3. Klok F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thrombosis research*. 2020;(191):145–147.

4. Demelo-Rodríguez P. et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels // *Thrombosis research*. 2020;(192):23–26.

5. Miesbach W., Makris M. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2020;(26):1076029620938149.

6. Klok F. A. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis // *Thrombosis research*. 2020;(191):148–150.

7. REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19 // *New England Journal of Medicine*. 2021;385(9):777–789.

8. Xiong X., Chi J., Gao Q. Prevalence and risk factors of thrombotic events on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Thrombosis journal*. 2021;19(1):1–9.

9. Bonaventura A. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(5):319–329.

Информация об авторах

Лебедева Александра Александровна, зам. главного врача клиник по клинико-экспертной работе, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7419-7227; **Куликов Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, зам. главного врача клиник по терапии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4544-2967; **Ковальчук Юрий Павлович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, зам. главного врача клиник по лабораторной диагностике, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4287-629X; **Кадинская Маргарита Ивановна**, зав. лабораторией клинической гемостазиологии, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9623-778X; **Гинзбург Александр Маркович**, зав. лабораторией — врач клинической лабораторной диагностики, Лаборатория преаналитической модификации биоматериала отделения лабораторной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9623-778X; **Власов Тимур Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 000-0002-6951-7599.

Information about authors

Lebedeva Aleksandra A., Deputy Chief Physician of Clinics for Clinical and Expert Work, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7419-7227; **Kulikov Aleksandr N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Deputy Chief Physician of Clinics for Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4544-2967; **Kovalchuk Iurii. P.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with the Course of Molecular Medicine, Deputy Chief Physician of Laboratory Diagnostics Clinics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4287-629X; **Kadinskaya Margarita I.**, Head of the Laboratory of Clinical Hemostasiology, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9623-778X; **Ginzburg Aleksandr M.**, Head of the Laboratory - Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Laboratory of Preanalytical Modification of Biomaterial of Laboratory Diagnostics Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9623-778X; **Vlasov Timur D.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology with the Course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 000-0002-6951-7599.