

Ельчанинова Т.И., Радченко В.В., Белоус С.С.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ COVID-19

Начало 2020 года охарактеризовалось стремительным распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Азии, Америке, Европе и активным распространением возбудителя заболевания на всю территорию Украины. Первая вспышка COVID-19 произошла в декабре 2019 года в Китайской Народной Республике с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй).

Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. дала официальное название новому инфекционному заболеванию – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»).

Лидером по количеству подтвержденных случаев остаются США, где выявили более 25 млн зараженных. Индия находится на втором месте (более 10,6 млн), на третьем — Бразилия (более 9 млн), на четвертом — Россия, на пятом — Великобритания (3,6 млн); более 3 млн заражений зафиксировано во Франции, более 2 млн. человек — в Италии, Испании, Турции, Германии. По [данным](#) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число зараженных коронавирусом в мире превысило 100 млн человек, из них более 2 млн погибли.

SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус семейства Coronaviridae и линии Beta-CoV. SARS-CoV-2, видимо, является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и коронавирусом неустоановленного происхождения. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV, по меньшей мере, на 70%.

Коронавирусная болезнь сопровождается характерными признаками. Часто наблюдаемые следующие симптомы: повышение температуры тела; сухой кашель, утомляемость, слабость. У ряда инфицированных наблюдается: боль в

горле; диарея; конъюнктивит; головная боль; потеря обоняния и вкусовых ощущений; сыпь на коже или депигментация ногтей на руках и ногах.

По течению COVID-19 различают легкую, среднюю, тяжелую и крайне тяжелую степени тяжести. К ведущим симптомам тяжелой формы заболевания относят: затрудненное дыхание или одышка; ощущение сдавленности или боль в грудной клетке; нарушение речи или двигательных функций.

Ряд исследователей предполагают, что вирусные субъединицы (компарменты) COVID-19 способны взаимодействовать с фибрином и, изменяют структуру последнего, что приводит к развитию микротромбоваскулита в бассейне терминальных / субтерминальных легочных артерий. Всё это на фоне интерстициального воспаления и развития тяжелого аутоиммунного альвеолита провоцирует манифестацию быстро прогрессирующего фиброзирующего альвеолита с исходом в легочный фиброз и острую дыхательную недостаточность. Вот почему многие авторы считают, что раннее применение антикоагулянтов и дезагрегантов позволяет предупредить или отсрочить наступление легочного фиброза и позитивно сказывается на легочной микроциркуляции и газообмене. Кроме того, выявлено, что COVID-19 вызывает нарушение кровотока в микрососудах, тромбозы в крупных и мелких сосудах, причем, не только в легких, но и в сердце, головном мозге, коже, почках. COVID-19 ассоциируется с усилением свертываемости крови. У пациентов часто повышен уровень Д-димера, высокая концентрация которого является предиктором смерти. Эксперты Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) полагают, что повышение уровня Д-димера в 3-4 раза у больных коронавирусной болезнью является самостоятельным показанием для госпитализации. Ряд исследователей предполагает, что при COVID-19 тромбоз микроциркуляторного русла может лежать в основе поражения многих органов вплоть до полиорганной недостаточности. Механизм гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, предположительно, связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией и индукцией агрегации тромбоцитов (эндотелий несет на себе рецепторы АПФ2 и является мишенью для вируса SARS-COV-2). Также опубликованы отдельные серии работ, в которых указано, что у пациентов с COVID-19 наряду с массивным тромбозом выявлено повышение титров антител к фосфолипидам.

Таким образом, однозначно можно утверждать – при коронавирусной инфекции с самого начала имеет место активация гемостаза, внутрисосудистое свертывание крови и тромбообразование в сосудах мелкого калибра жизненно важных органов. При этом повреждаются не только легкие, но и другие органы; и именно блокада микроциркуляции и ее необратимый характер определяют исход заболевания. У большинства погибших и ряда выживших пациентов показатели системы гемостаза соответствовали критериям ДВС.

Целью нашей работы было исследование состояния системы гемостаза у больных COVID-19, находящихся на стационарном лечении со средней и с тяжелой формами заболевания.

Материалы и методы

Оценка состояния исследование системы гемостаза у женщин с коронавирусной болезнью проводилась по следующим показателям:

- количество тромбоцитов.
- протромбиновое время,
- тромбиновое время,
- АЧТВ-активированное частичное тромбопластиновое время,
- фибриноген плазмы,
- D-димер,
- РФМК-раствримые фибрин-мономерные комплексы,
- фибринолитическая активность,

Обсуждение полученных результатов

Анализ полученных данных выявил, что число тромбоцитов у обследованных пациенток в первые три – пять дней оставалось в пределах референтных величин, а затем значительно снижалось до 150×10^9 . После 14 дня болезни количество кровяных пластинок имело тенденцию к нормализации.

Протромбиновое время у 78% женщин укорачивалось с третьего дня болезни, у остальных оставался на нормальных величинах.

Отмечалось снижение АЧТВ до 18-22 сек. на пятый-шестой день у 67% пациентов, что свидетельствовало о наклонности к гиперкоагуляции. С 14-18 дня заболевания на фоне терапии этот тест возвращался к норме.

Концентрация фибриногена в плазме с первых дней заболевания повышалась до показателей 8,8 -12,2 г/л (в среднем 9,1 г/л) у всех обследуемых,

а с десятого дня отмечалось постепенное снижение этого показателя до референтных показателей.

Оценка фибринолитической активности выявила на 5-10 день у 45% пациентов активацию, у 35% угнетение растворения сгустка, а у остальных сгусток растворялся в нормальные сроки. Гиперфибринолиз, связанный с плазмином, приводит у пациентов с тяжелым течением заболевания к повышенному содержанию D-димера. Повышенное содержание растворимых фибрин - мономерных комплексов и D-димера, большинство авторов расценивает как проявление ДВС- синдрома и отмечают, что летальность в группах пациентов с высоким уровнем D-димера (в 6 раз выше нормы) была ниже среди больных, находящихся на терапии НМГ (32,8% против 52,4%, $p=0,017$). Кроме того, у 45% пациентов выявлялось увеличение растворимых фибрин-мономерных комплексов до 12,5 мг%.

По данным многих исследователей, ассоциированная с заболеванием дисфункция клеток эндотелия приводит к избыточному образованию тромбина и снижению фибринолиза, что приводит к гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19. Гипоксия, выявляемая у пациенток, также может способствовать развитию тромбообразования как путем увеличения вязкости крови, так и через пути передачи сигналов фактором, индуцируемым гипоксией (HIFs).

Детальное исследование состояния системы гемостаза у пациенток с тяжелыми формами коронавирусной болезни обнаруживало высокие показатели D-димера, РФМК, разноплановые показатели ПВ, АПТВ и снижение количества тромбоцитов.

Исследования многих авторов выявили, что при заболеваниях, сопровождаемых гиперкоагуляционным синдромом, который, как правило, выявляется у больных с тяжелым течением COVID-19, нормализация системы гемостаза наступает быстро при комбинированном применении гепарина и дезагрегантов. Основное назначение проводимой терапии – не допустить развитие тромбоза, полиорганной недостаточности, тромботической микроангиопатии, а также ДВС-синдрома.

Выводы

Таким образом, исследования выявили наличие серьезных нарушений в системе гемостаза у женщин при коронавирусной болезни. Уже этих сведений

достаточно для того, чтобы сделать вывод, что для улучшения результатов терапии больных с осложненным течением COVID-19 необходима нормализация функций одной из основных защитных систем организма – гемостаза, для чего целесообразно изучать показатели свертывающей функции крови в динамике.

Клиническое значение коагулограммы при COVID-ассоциированной коагулопатии продолжает изучаться, однако не вызывает сомнений, что она должна применяться рутинно.

Литература

1. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза. Сообщение 2. Цитокины и коагуляционный гемостаз // Тромбоз, гемостаз и реология, 2012, № 3, С. 9-29.
2. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ - 2020 - I / сост. С. П. Морозов, Д. Н. Проценко, С. В. Сметанина [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 65. – М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 60 с.
3. Liu J., Zheng X., Tong Q., Li W., Wang B., Sutter K., Trilling M., Lu M., Dittmer U., Yang D. [Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV](#). J. Med. Virol., 2020, Vol. 92(5), pp. 491-494.
4. Mo P., Xing Y., Xiao Y., [Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China](#). Clin. Infect. Dis., 2020, Mar 16, c.270.
5. Zhou M., Zhang X., Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. Front Med., 2020.
6. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. [Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia](#). J. Thromb. Haemost., 2020, pr, 18(4), pp.844-847.
7. Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C. and Iba, T. (2020), ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/jth.14810
8. Deng Y., Liu W., Liu K., Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. Chin. Med. J. (Engl), 2020, no. 20.