

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 неустановленного 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 (компартменты) 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-растворимые 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  $150 \times 10^9$ . 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.