

ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С COVID-19

PATHOGENESIS AND RISK FACTORS INFLUENCING THE DEVELOPMENT OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COVID-19

*N. Bugero
N. Ilyina
A. Povtoreyko
S. Aleksandrova*

Summary. SARS-CoV-2 infection causing COVID-19 may increase the risk of thrombosis in patients. The mechanisms of clotting activation in this viral infection are not yet fully understood, but have been hypothesized to be related to inflammatory reactions and systemic changes caused by the virus. Elevated D-dimer levels indicate abnormalities in the coagulation process and may be an indicator of the risk of thromboembolic complications. The results of this study showed that coagulation impairment in COVID-19 may not only lead to thrombotic complications but also exacerbate acute respiratory failure. A high correlation was found between SARS-CoV-2 infection and the incidence of venous thromboembolic complications. Elevated D-dimer values were associated with poor prognosis and high mortality. A positive high correlation between D-dimer levels and the degree of lung damage was found. D-dimer concentration increased as the course of COVID-19 became more severe.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, thrombosis, coagulopathy, D-dimer, fibrinogen.

Бугеро Нина Владимировна

*д.б.н., профессор,
Псковский государственный университет
bugero@mail.ru*

Ильина Наталья Анатольевна

*д.б.н., профессор,
Псковский государственный университет
n-ilina@mail.ru*

Повторейко Анастасия Викторовна

*главный врач,
Псковская областная инфекционная больница
povtoreiko07@yandex.ru*

Александрова Светлана Михайловна

*к.х.н., доцент, Псковский государственный университет
superkandidat@rambler.ru*

Аннотация. Инфекция SARS-CoV-2, вызывающая COVID-19, может увеличивать риск тромбоза у пациентов. Механизмы активации свертывания крови при данной вирусной инфекции пока не полностью изучены, но предположительно связаны с воспалительными реакциями и системными изменениями, вызванными вирусом. Повышенный уровень D-димера свидетельствует о нарушениях в процессе свертывания и может быть индикатором риска тромбоэмболических осложнений. Результаты исследования показали, что нарушение коагуляции при COVID-19 может приводить не только к тромботическим осложнениям, но и усугублять острую респираторную недостаточность. Установлена высокая корреляция между инфекцией SARS-CoV-2 и частотой венозных тромбоэмболических осложнений. Повышенные значения D-димера ассоциировались с неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью. Выявлена положительная высокая корреляционная связь между уровнем D-димера и степенью поражения легких. Концентрация D-димера увеличивалась по мере утяжеления течения COVID-19.

Ключевые слова: инфекция SARS-CoV-2, тромбоз, коагулопатия, D-димер, фибриноген.

Введение

Коронавирусная инфекция представляет собой глобальную угрозу для здравоохранения во всем мире. На момент написания нашей работы во всем мире было зарегистрировано 703,5 миллиона случаев заражения SARS-CoV-2, из которых 6,9 миллиона случаев — летальный исход [2].

Инфекция SARS-CoV-2, вызывающая заболевание COVID-19 также может увеличить риск тромбоза у пациентов. Механизмы, активирующие свертывание крови при инфекции вирусом SARS-CoV-2, пока не до конца изучены, но по предварительным данным, они, вероятно,

связаны с воспалительными реакциями и системными изменениями, вызванными вирусом, а не с его специфическими свойствами [1].

К факторам риска возникновения тромбоэмболических осложнений можно отнести наличие у пациентов в анамнезе острых инсультов, инфарктов миокарда, сердечной недостаточности, варикозных расширений вен ног, острых инфекционных заболеваний, сепсиса, обострения ХОБЛ, дыхательную недостаточность, хронические заболевания почек и гепатобилиарной системы; онкологические заболевания и прохождение химиотерапии, ожирение и сахарный диабет. А также длительный постельный режим, превышающий 3 дня, также

увеличивает вероятность тромботических осложнений, особенно у пациентов с другими факторами риска [3].

Триада Вирхова — это совокупность трех основных факторов, обуславливающих развитие тромбоза. Включает в себя гиперкоагуляцию (нарушение баланса между свертыванием и антисвертыванием крови), повреждение эндотелия (внутреннего слоя сосудистой стенки) и венозный застой (нарушение кровообращения в венах). Эти факторы часто взаимосвязаны и могут приводить к образованию тромбов в сосудах [5].

Воспалительный процесс при COVID-19 влечёт за собой явление, известное как цитокиновый шторм, когда иммунная система начинает излишне активироваться и вырабатывать большое количество цитокинов — веществ, регулирующих иммунный ответ. Цитокиновый шторм может привести к серьезным последствиям, таким как повреждение эндотелия сосудов. Это приводит к активации системы коагуляции, то есть процессу образования тромбов в кровеносных сосудах [6].

Повышенный уровень D-димера свидетельствует о нарушениях в процессе свертывания крови и может быть индикатором риска развития тромбоэмболических осложнений. D-димер является ценным инструментом в диагностике тромботических состояний и контроле их развития, однако его результаты всегда следует рассматривать в комплексе с другой доступной информацией для более точного постановления диагноза и выбора оптимальной стратегии лечения [7].

Определение уровня D-димера в плазме крови является важным компонентом в диагностике и мониторинге пациентов с тромбоэмболическими осложнениями. Этот тест помогает вовремя выявить тромботические процессы, оценить степень риска и эффективность лечения, что способствует улучшению прогноза и качества жизни пациентов.

В современной медицине активно развиваются подходы, основанные на применении моноклональных антител к D-димеру. Данный метод открывает уникальные возможности для углубленного понимания процессов коагуляции и фибринолиза.

Моноклональные антитела, специфически связывающиеся с D-димером, являются инструментом для изучения структуры, функции и роли этого белка в гемостазе. Они позволяют изолировать и количественно определять D-димер в различных биологических образцах, что дает необходимую информацию о состоянии системы свертывания крови. Использование моноклональных антител к D-димеру позволяет: исследовать динамику образования и распада фибрина; оценивать активность фибринолитической системы; выявлять нарушения ге-

мостаза при различных патологических состояниях. Кроме того, моноклональные антитела к D-димеру могут быть использованы для разработки новых диагностических методов и терапевтических стратегий, нацеленных на регуляцию коагуляции и фибринолиза [8]. Точное измерение уровня растворимых фрагментов фибрина позволяет более эффективно диагностировать и контролировать различные состояния, связанные с нарушениями системы свертывания крови. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к внедрению новых методов диагностики и лечения таких патологий, как ВТЭ (венозная тромбоэмболия) и ДВС-синдром (синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания) [9].

Также стоит отметить, что уровень D-димера рекомендовал себя как наиболее показательный маркер тяжести заболевания и прогнозирования риска летального исхода. Эта значимость подтверждается многочисленными научными публикациями и данными из реальной клинической практики. Повышенные уровни D-димера у пациентов с внебольничной пневмонией вирусного происхождения, таких как COVID-19, указывают на необходимость внимательного наблюдения и своевременного лечения для предотвращения тромбоэмболических осложнений [10].

Цель работы — изучение патогенеза и факторов риска, влияющих на развитие тромбоэмболических осложнений у больных с COVID-19.

Материалы и методы

Для количественного определения уровня D-димера в плазме крови использовался автоматический коагулометр Sysmex CS-2000i (Sysmex Corporation, Япония), основанный на методе иммунотурбидиметрии. Данные о содержании D-димера были обработаны с помощью программы Microsoft Office Excel 2019. Для статистического анализа использовалось программное обеспечение StatTech. Сравнение количественных показателей между исследуемыми группами проводилось с использованием t-критерия Стьюдента при нормальном распределении данных. В случае отклонения распределения от нормального применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса с последующим тестом Данна, скорректированным по методу Бонферрони для учета множественных сравнений. Анализ взаимосвязей между параметрами осуществлялся с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Было изучено 99 медицинских карт пациентов, госпитализированных в «ковидное» отделение Псковской областной клинической инфекционной больницы г. Пскова, у которых был подтвержденный диагноз «Ко-

ронавирусная инфекция, COVID-19». Среди этих пациентов — 60 женщин и 39 мужчин. Возраст пациентов варьировал от 32 до 96 лет. Средний возраст составил 71 год.

У всех исследованных пациентов были те или иные сопутствующие хронические заболевания. Было отмечено, что повышение температуры наблюдалась у 70 % пациентов, боли в грудной клетке — 15 %, одышка — 60 %, кашель, боль в горле 71 %, отсутствие обоняния зафиксировано у 10 % пациентов.

Анализ коагулограмм всех обследованных пациентов с COVID-19 выявил существенное повышение уровня D-димера, что свидетельствует о системной активации тромбообразования. Средний уровень D-димера составил 4,2 мг/л (0,11–30,0 мг/л).

Повышение уровня фибриногена (4 г/л, 3,6–9,5 г/л) указывает на усиленный синтез и отложение фибрина. Одновременно с этим отмечалось удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 41,6 с (24–54 с) и протромбинового времени до 12 с (10–19 с), что свидетельствует о нарушении как внутреннего, так и внешнего путей свертывания крови.

Изменения в лейкоцитарной формуле, в частности повышение абсолютного числа лимфоцитов (30 %, 21–57 %), отражают характерную для COVID-19 лимфопению. Повышенный уровень тромбоцитов ($211 \times 10^9/\text{л}$, $167\text{--}340 \times 10^9/\text{л}$) указывает на активацию тромбоцитарного звена гемостаза. Значительное повышение СОЭ (30,9 мм/ч, 10–49,9 мм/ч) свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса.

Уровни маркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ), ферритина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — существенно превышали референсные значения, что подтверждает наличие выраженного системного воспаления у пациентов с COVID-19. Средний уровень СРБ составил 58,4 мг/л (0,4–239 мг/л), ферритина — 569 мкг/л (487–1197 мкг/л), ЛДГ — 639 ЕД/л (109–768 ЕД/л).

Все пациенты на госпитальном этапе получали антитромботическую терапию низкомолекулярными гепаринами.

В результате проведенного исследования было получено, что сопутствующая патология пациентов включала в себя сахарный диабет 2 типа зарегистрированный у 26 (26 %) пациентов, анемию — у 31 (31 %) пациента, онкологическую патологию — у 14 (14 %) пациентов, гипертоническую болезнь — у 91 (92 %) пациентов, ОНМК в анамнезе — у 7 (7 %) пациентов, ХОБЛ — у 7 (7 %) пациентов, неврологические расстройства — у 12 (12 %) пациентов, хроническую болезнь почек — у 8 (8 %) пациентов, ожирение — у 14 (14 %) пациентов, синдром

хронической сердечной недостаточности — у 44 (44 %) пациентов, ишемическую болезнь сердца — у 67 (68 %) пациентов, хроническую никотиновую интоксикацию — у 54 (55 %) пациентов, заболевания гепатобилиарной системы — у 12 (12 %) больных.

Исследуемая группа была разделена на 3 подгруппы в зависимости от тяжести течения COVID-19: течение лёгкой степени тяжести, средней степени тяжести и тяжёлое течение. Между подгруппами в половозрастных характеристиках и сопутствующей соматической патологии выявлены статистически-значимые отличия в распространённости сахарного диабета 2 типа, онкологических заболеваний, хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), заболеваний гепатобилиарной системы и курения (Таблица 1).

Таблица 1.

Распространённость сопутствующей патологии пациентов в зависимости от течения COVID-19

Параметр	COVID-19 лёгкой степени тяжести (n = 24)	COVID-19 средней степени тяжести (n = 36)	COVID-19 тяжёлой степени тяжести (n = 39)	p-уровень значимости
Пол (мужской)	7 (29 %)	16 (44 %)	16 (41 %)	p = 0.410
Возраст, лет	71 [65; 78]	70 [63; 78]	74 [56; 82]	p = 0.765
Сахарный диабет 2 типа	3 (12 %)	6 (17 %)	17 (44 %)	p = 0.005
Анемия	7 (29 %)	10 (28 %)	14 (36 %)	p = 0.744
Онкологические заболевания	1 (4 %)	5 (14 %)	8 (21 %)	p = 0.044
ОНМК	2 (8 %)	2 (6 %)	3 (8 %)	p = 0.856
ХОБЛ	0 (0 %)	3 (8 %)	4 (10 %)	p = 0.023
Неврологические расстройства	3 (12 %)	4 (11 %)	5 (13 %)	p = 0.966
Хроническая болезнь почек	2 (8 %)	4 (11 %)	2 (5 %)	p = 0.563
Заболевания гепатобилиарной системы	0 (0 %)	3 (8 %)	9 (23 %)	p < 0.001
ИБС	11 (46 %)	24 (67 %)	32 (82 %)	p = 0.070
Курение	3 (12 %)	20 (56 %)	31 (79 %)	p < 0.001

Таким образом, пациенты с лёгким течением коронавирусной инфекции имели более лучший коморбидный профиль по вышеописанным заболеваниям. Пациенты с тяжёлым течением коронавирусной инфекции по сравнению с пациентами с лёгким течением COVID-19 достоверно чаще имели сахарный диабет 2 типа (17 (44 %) vs 3 (12 %) соответственно), ХОБЛ (4 (10 %) vs 0 (0 %) соответственно), сопутствующую онкологическую патологию (8 (21 %) vs 1 (4 %) соответственно), заболевания гепато-

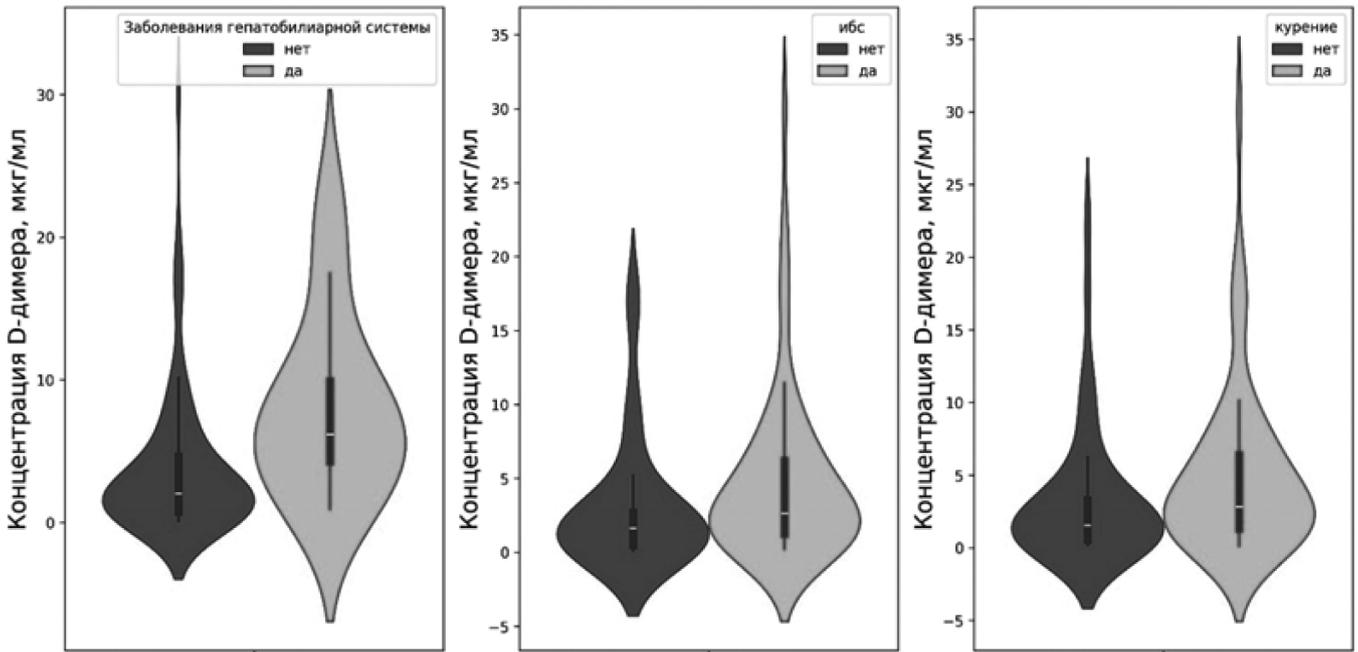


Рис. 1. Статистически-значимая коморбидная патология, потенциально влияющая на концентрацию D-димера в исследуемой выборке

билиарной системы (9 (23 %) vs 0 (0 %) соответственно), а также статистически чаще являлись курильщиками (31 (79 %) vs 3 (12 %).

Уровень D-димера также значимо отличался у пациентов с различной степенью тяжести течения COVID-19: у пациентов с лёгкой степени тяжести медианная концентрация D-димера составила 635 [358; 1325] нг/мл; у пациентов со средне тяжёлым течением инфекции — 1900 [965; 2475] нг/мл; у пациентов с тяжёлым течением — 6200 [3090; 9820] нг/мл.

Также определялась положительная заметная корреляционная связь между концентрацией D-димера и степенью тяжести коронавирусной инфекции ($r_s = 0.66$, $p < 0.001$) и положительная высокая корреляционная связь между уровнем D-димера и выраженностью поражения лёгких по рентгену ($r_s = 0.73$, $p < 0.001$).

Стоит отметить, что связи уровня D-димера с возрастом пациента нами установлено не было ($r_s = 0.11$, $p = 0.257$).

Помимо вышеописанных факторов на концентрацию D-димера потенциально могла влиять сопутствующая патология пациента. Обнаружены статистически-значимые различия в концентрации D-димера между пациентами с и без заболеваний гепатобилиарной системы (6.20 [4.29; 9.93] и 2.04 [0.74; 4.64] мкг/мл соответственно, $p = 0.004$), различия между пациентами с и без ИБС (2.64 [1.25; 6.20] и 1.64 [0.49; 2.68] мкг/мл соответственно, $p = 0.013$), между курящими и некурящими пациентами (2.85

[1.30; 6.38] и 1.56 [0.54; 3.27] мкг/мл соответственно, $p = 0.012$), в то время как различий между группами пациентов с и без ОНМК в анамнезе, с и без хронической болезнью почек, с и без сахарного диабета 2 типа обнаружено не было (Рис. 1).

Концентрация D-димера, измеренная в ходе госпитализации, значимо отличалась от концентрации при поступлении: 1.7 [0.6; 4.9] мкг/мл против 2.3 [0.9; 5.6] мкг/мл соответственно, $p < 0.001$ (Рис. 2).

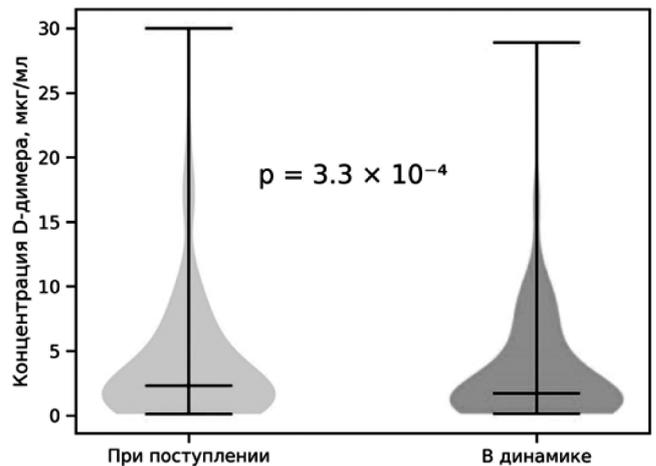


Рис. 2. Изменение концентрации D-димера в динамике

Анализ корреляционных связей концентрации D-димера, измеренного в динамике, также показал положительные высокие корреляционные связи с тяжестью заболевания и объёмом поражения лёгких при рентгенографии (Рис. 3).

У умерших пациентов по сравнению с выжившими определялся более высокий уровень D-димера, исследованного как при поступлении (5.2 [2.6; 9.0] мкг/мл против 1.2 [0.5; 2.0] мкг/мл, $p < 0.001$), так и в ходе госпитализации (4.7 [2.5; 8.5] мкг/мл против 0.6 [0.4; 1.2] мкг/мл, $p < 0.001$). Значимых отличий между выжившими и умершими пациентами в динамике изменения уровня D-димера обнаружено не было (Рис. 4).

При анализе сопутствующей патологии и внутригоспитальных осложнений у умерших и выживших пациентов обнаружено, что онкологическая патология достоверно чаще встречалась у пациентов с летальным исходом

госпитализации по сравнению с выжившими пациентами (22 % против 6 %, $p = 0.045$), равно, как и заболевания гепатобилиарной системы (22 % против 2 %, $p = 0.004$). Статистически-значимых различий в структуре остальной сопутствующей патологии обнаружено не было.

При анализе структуры осложнений определено, что ни у одного из выживших пациентов не фиксировалось развитие ВТЭО, ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности и потребности в переводе на инвазивную вентиляцию лёгких, в то время как умершие пациенты имели разное сочетание вышеописанных осложнений (Таблица 2).

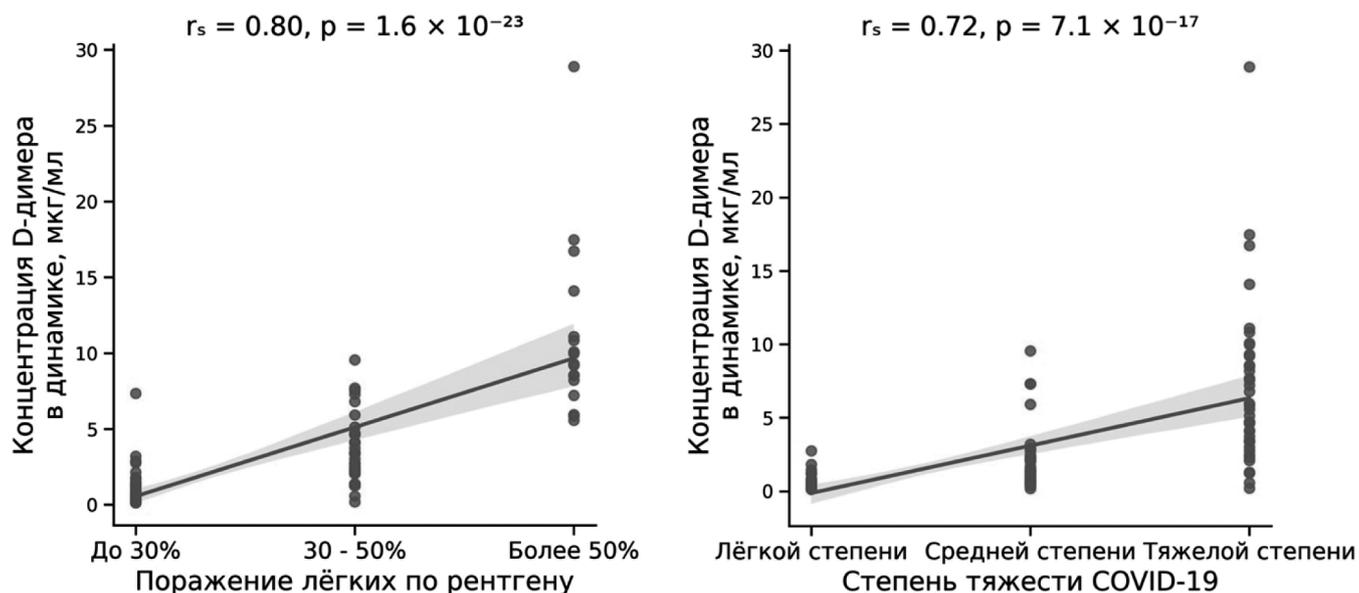


Рис. 3. Корреляционные связи между уровнем D-димера, исследованным в динамике, и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции

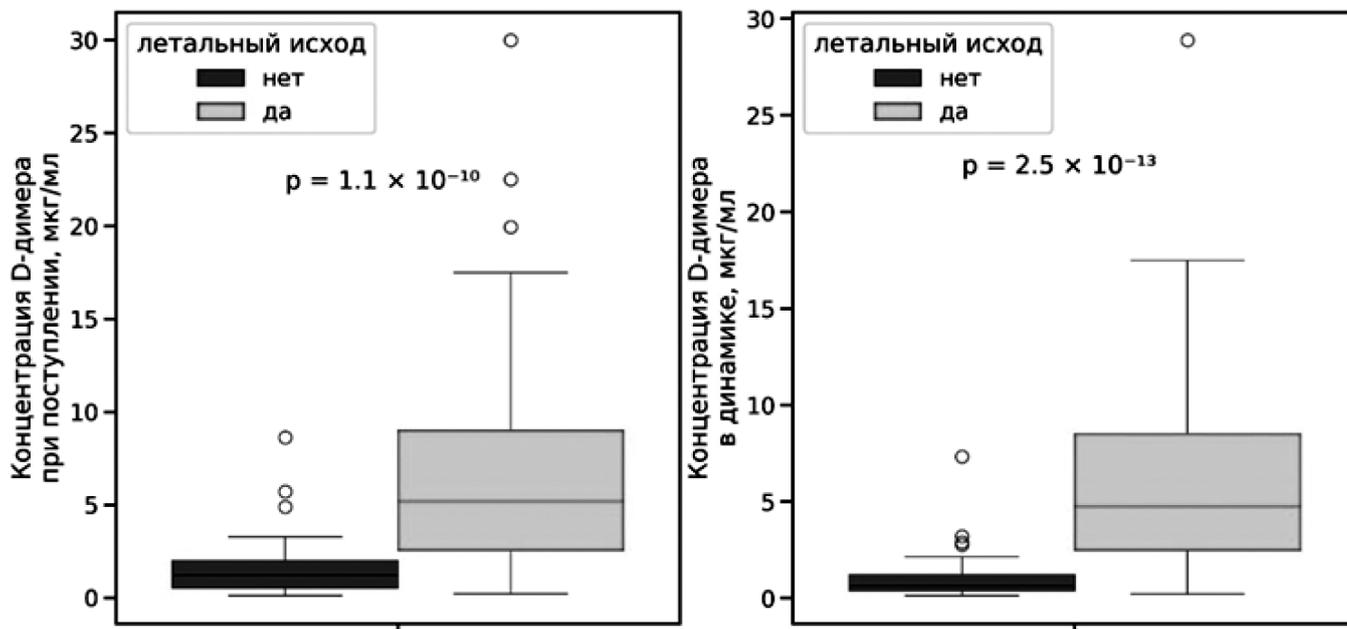


Рис. 4. Различия в концентрации D-димера у умерших и выживших пациентов

Таблица 2.

Сравнительный анализ исследуемых показателей у умерших и выживших пациентов

Параметр	Выжившие пациенты	Умершие пациенты	р-уровень значимости
Сахарный диабет 2 типа	8 (16 %)	18 (37 %)	$p = 0.063$
Анемия	16 (32 %)	15 (31 %)	$p = 1.000$
Онкологическая патология	3 (6 %)	11 (22 %)	$p = 0.045$
ОНМК в анамнезе	3 (6 %)	4 (8 %)	$p = 0.975$
ХОБЛ	2 (4 %)	5 (10 %)	$p = 0.419$
Неврологические расстройства	5 (10 %)	7 (14 %)	$p = 0.742$
Хроническая болезнь почек	4 (8 %)	4 (8 %)	$p = 1.000$
Заболевания гепатобилиарной системы	1 (2 %)	11 (22 %)	$p = 0.004$
ИБС	27 (54 %)	40 (82 %)	$p = 0.118$
Курение	20 (40 %)	34 (69 %)	$p = 0.062$
ИВЛ	0 (0 %)	47 (96 %)	$p < 0.001$
ОРДС	0 (0 %)	42 (86 %)	$p < 0.001$
Полиорганная недостаточность	0 (0 %)	23 (47 %)	$p < 0.001$
ВТЭО	0 (0 %)	20 (41 %)	$p < 0.001$
ДВС-синдром	0 (0 %)	22 (45 %)	$p < 0.001$

Заключение

1. Установлено, что из 99 пациентов у 39 больных (%) тяжелой степенью тяжести заболевания показатель D-димера был 6,5 раз выше референтного значения.
2. Оценка значимости коморбидных патологий у пациентов, перенёвших новую коронавирусную

инфекцию, показала наличие у обследованных хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые, церебро-вазкулярные, заболевания дыхательной системы, сахарный диабет, ожирение, злокачественные опухоли, хронические заболевания гепатобилиарной системы и почек. При этом были получены статистически-значимые отличия в распространенности сахарного диабета 2 типа ($p = 0.005$), онкологических заболеваний ($p = 0.044$), хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) ($p = 0.023$), заболеваний гепатобилиарной системы ($p < 0.001$) и курения ($p < 0.001$).

3. У всех обследованных отмечалось повышенное содержание показателей коагулограммы (D-димер, фибриноген, ПТВ, АЧТВ, МНО), что позволило изучаемую группу пациентов разделить на 3 подгруппы в зависимости от тяжести течения COVID-19: течение лёгкой степени тяжести $n=24(24,2\%)$, средней степени $n=36(36,4\%)$ тяжести и тяжёлое течение $n=39(39,4\%)$.
4. Установлена корреляционная связь между концентрацией D-димера и степенью тяжести коронавирусной инфекции ($r_s = 0.66$, $p < 0.001$) и положительная высокая корреляционная связь между уровнем D-димера и выраженностью поражения лёгких по рентгену ($r_s = 0.73$, $p < 0.001$). У пациентов с коронавирусной инфекцией лёгкой степени тяжести медианная концентрация D-димера составила 635 [358; 1325] нг/мл; у пациентов со средне-тяжелым течением инфекции — 1900 [965; 2475] нг/мл; у пациентов с тяжелым течением COVID-19 — 6200 [3090; 9820] нг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шайкенова Л.Б. Методы лабораторного исследования D-димера // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2013. — №. 4-1. — С. 305–306.
2. Орадова А.Ш. и др. Исследование D-димера в клинико-диагностической лаборатории // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2014. — №. 2-2. — С. 279–281.
3. Cohen A.T. et al. D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2014. — Т. 12. — №. 4. — С. 479–487.
4. Юпатов В.Д., Пономарева Е.Ю. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: патогенетические особенности и практические аспекты диагностики и лечения (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2021. — Т. 17. — №. 4. — С. 741–746.
5. Воробьева Н.А., Воробьева А.И. Прогностическая значимость D-димера при COVID-19 // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2021. — №. 5-6. — С. 36–42.
6. Булашова О.В., Малкова М.И. Значение D-димера в диагностике и прогнозе тромбоэмболических осложнений у кардиологических больных // Практическая медицина. 2012. №5 (60).
7. Папаян, Л.П., Князева Е.С. D-димер в клинической практике // Папаян, Л.П., Князева Е.С. М.: ООО «Инсайт полиграфика», 2011. — 20 с.
8. Васильев С.А. и др. D-димер — диагностический и прогностический маркер тромботических заболеваний // Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбозы, тромбозы. — 2014. — №. 1.
9. Муканова А.Д., Ерекеш А.А., Дауыт Б.Т., Хан Э.С., Чалабаева Д.Д. D-димер — потенциальный биомаркер тяжести COVID-19 // Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, №5(231) 2021.
10. Ashour H.M. et al. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks // Pathogens. — 2020. — Т. 9. — №. 3. — С. 186.

© Бугеро Нина Владимировна (bugero@mail.ru); Ильина Наталья Анатольевна (n-ilina@mail.ru);

Повторейко Анастасия Викторовна (povtoreiko07@yandex.ru); Александрова Светлана Михайловна (superkandidat@rambler.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»