

Тулбаев Эдуард Ляйбович – д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tulbaev@gmail.ru.

Загидуллин Науфаль Шамилович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: z.naufal@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матузов, Г.Л. Обеспечение безопасности медицинских работников в чрезвычайных ситуациях в условиях распространения COVID-19 / Г.Л. Матузов, Р.М. Гумеров // Безопасность жизнедеятельности. – 2021. – № 9. – С. 24-27.
2. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223, – P. 507-513.
3. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F.A. Klok // Thromb Res. – 2020. – Vol. 191, – P. 145-147.
4. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. Vol. 46, № 6, – P. 1089-1098.
5. COVID-19 and the cardiovascular system / Y-Y. Zheng [et al.] // Nat Rev Cardiol. – 2020. Vol. 17, № 5. – P. 259-260.
6. Forty Postmortem Examinations in COVID-19 Patients / S. De Michele [et al.] // Am J Clin Pathol. – 2020. Vol. 154, № 6. – P. 748-760.
7. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient / I-C. Kim [et al.] // Eur Heart J. – 2020. Vol. 41, № 19. – P. 1859.
8. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019 / Н.Ш. Загидуллин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. Т. 26, № 3. – С. 240-247. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247.
9. Micro-thrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study / D. Pellegrini [et al.] // Circulation. – 2021. Vol. 143, № 10. – P. 1031-1042.
10. Acute myocardial infarction in the Covid-19 era: Incidence, clinical characteristics and in-hospital outcomes-A multicenter registry / A. Fardman [et al.] // PLoS One. – 2021. Vol. 16, № 6.
11. A Review of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19 / N. Ghasemzadeh [et al.] // – 2022. Vol. 40, № 3. – P. 321-328.
12. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga [et al.] // Lancet. – 2020. Vol. 395, № 10234. – P. 1417-1418.
13. Early antithrombotic post-discharge therapy using prophylactic DOAC or dipyridamole improves long-term survival and cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 survivors / L.J. Motloch [et al.] // L.J. Motloch [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. – 2022. № 7. – P. 1-13.
14. Interhospital Variability in Acute Coronary Syndrome Management in the ATHOS Study / I. Subirana [et al.] // Rev Esp Cardiol. – 2019. Vol. 72, № 8. – P. 691-693.
15. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series / S.Bangalore [et al.] // N Engl J Med. – 2020. Vol. 282, № 25. – P. 2478-2480.
16. Risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak / J. Solano- Lopez [et al.] // Rev Esp Cardiol (Engl Ed). – 2020. Vol. 73, № 12. – P. 985-993.

REFERENCES

1. Matuzov G.L., Gumerov R.M. Ensuring safety of the medical workers in emergency situations in the context of proliferation covid-19. Life safety. 2021; (9): 24-27. (In Russ)
2. Chen N. [et al.] Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395(10223): 507-513. (In Engl)
3. Klok F.A. [et al.] Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020; 191: 145-147. (In Engl)
4. Helms J. [et al.] High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020; 46(6): 1089-1098. (In Engl)
5. Zheng Y-Y. [et al.] COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020; 17(5): 259-260. (In Engl)
6. Michele S. De [et al.] Forty Postmortem Examinations in COVID-19 Patients. Am J Clin Pathol. 2020. 154(6): 748-760. (In Engl)
7. Kim I-C. [et al.] COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. Eur Heart J. 2020; 41(19): 1859. (In Engl)
8. Zagidullin N.SH., Gareeva D.F., Ishmetov V.SH., Pavlov A.V., Plotnikova M.R., Pushkareva A.E., Pavlov V.N. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. Arterial hypertension. 2020; 26(3): 240-247. doi:10.18705/2020-26-3-240-247. (In Russ)
9. Pellegrini D. [et al.] Micro-thrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study. Circulation. 2021; 1031-1042. (In Engl)
10. Fardman A. [et al.] Acute myocardial infarction in the Covid-19 era: Incidence, clinical characteristics and in-hospital outcomes-A multicenter registry. PLoS One. 2021; 16(6). (In Engl)
11. Ghasemzadeh N. [et al.] A Review of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19. Cardiol Clin. 2022; 40(3): 321-328. (In Engl)
12. Varga Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395(10234): 1417-1418. (In Engl)
13. Motloch L.J. [et al.] Early antithrombotic post-discharge therapy using prophylactic DOAC or dipyridamole improves long-term survival and cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 survivors. Front. Cardiovasc. Med. 2022; (7): 1-13. (In Engl)
14. Subirana I. [et al.] Interhospital Variability in Acute Coronary Syndrome Management in the ATHOS Study. Rev Esp Cardiol. 2019; 72(8). (In Engl)
15. Bangalore S. [et al.] ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. N Engl J Med. 2020; 282(25): 2478-2480. (In Engl)
16. Solano- Lopez J. [et al.] Risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020; 73(12): 985-993. (In Engl)

УДК 616.151:616-002-02:578.834.11

© Коллектив авторов, 2023

Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, С.В. Халиуллина, Э.А. Салахова ВОСПАЛЕНИЕ И ГЕМОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Казань

Цель исследования. Оценка прогностического значения выраженности воспалительной реакции и уровня ключевых маркеров коагулограммы у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Материал исследования. Проведен анализ 110 историй болезни пациентов в возрасте от 20 до 95 лет с тяжелой формой коронавирусной инфекции. Пациенты разделены на 2 группы: первую составили 56 выздоровевших пациентов, вторую –

54 больных, заболевание у которых закончилось летальным исходом. Выраженность воспалительной реакции оценивали по числу лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови, С-реактивного белка (СРБ) и ферритина. Оценка системы гемостаза проводилась по содержанию в крови количества тромбоцитов, показателю уровня D-димера, значениям протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Анализ изучаемых параметров проводился в день госпитализации и перед исходом заболевания.

Результаты. Было установлено, что в день госпитализации в группе умерших пациентов число нейтрофилов крови было достоверно выше показателем выживших. Достоверных статистических различий в значениях СРБ и ферритина не выявлено. В день госпитализации различались показатели протромбинового времени и D-димера: медиана D-димера, в частности, в группе умерших была в 3 раза выше показателя группы сравнения.

Анализ маркеров воспаления в финале болезни показал, что медианы значений ключевых маркеров воспаления – лейкоцитов, нейтрофилов и СРБ – в группе умерших пациентов были достоверно выше, чем в группе сравнения. Наиболее заметным было различие в уровне СРБ, медиана которого у умерших по сравнению с выжившими была в 16,7 раза выше. Средние значения показателей гемостаза в группе умерших были самыми высокими. Наиболее значимые различия демонстрировал D-димер, медиана которого у умерших была в 7,8 раза выше, чем у лиц группы сравнения ($p < 0,001$). Уровень D-димера выше 1000 нг/мл ассоциируется с высоким риском летального исхода ($p < 0,05$).

Заключение. Проведенные исследования показали, что в группе умерших пациентов на протяжении болезни сохранялась выраженная воспалительная активность крови, что создавало условия для длительной эндотелиальной дисфункции и реализации протромботического потенциала.

Ключевые слова: COVID-19, воспаление, D-димер, тромбообразование.

Kh.S. Khaertynov, V.A. Anokhin, S.V. Khaliullina, E.A. Salakhova INFLAMMATION AND HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH SEVERE CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

The objective of the research. To assess the prognostic value of the severity of the inflammatory response and the level of key coagulogram markers in patients with severe COVID-19.

Material of the research. We analyzed 110 case histories of patients aged 20 to 95 years with a severe form of coronavirus infection. The patients were divided into 2 groups: the first group consisted of 56 patients who recovered, the second group consisted of 54 patients whose disease had lethal outcome. The severity of inflammatory reaction was assessed by the number of leukocytes, peripheral blood neutrophils, C-reactive protein (CRP) and ferritin. Hemostasis system was assessed by blood platelet count, D-dimer level, prothrombin time and activated partial thromboplastin time (APTT). Analysis of the studied parameters was performed on the day of hospitalization and before the disease outcome.

Results. It was found that on the day of hospitalization in the group of deceased patients the number of neutrophils in the blood was significantly higher than in the group of survivors. There were no statistically significant differences in the values of CRP and ferritin. Prothrombin time and D-dimer values differed on the day of hospitalization: median D-dimer, in particular, in the deceased group was 3 times higher than in the comparison group.

Analysis of inflammatory markers at the end of the disease showed that median values of the key inflammatory markers - leukocytes, neutrophils and CRP - in the group of deceased patients were significantly higher than in the comparison group. The most notable difference was in the level of CRP, the median of which was 16.7 times higher among the deceased compared to the survivors. The mean values of hemostasis indices in the group of the deceased were the highest. The most significant difference was demonstrated by D-dimer, the median of which was 7.8 times higher in the deceased than in the comparison group ($p < 0.001$). D-dimer level above 1000 ng/ml is associated with a high risk of mortality ($p < 0.05$).

Conclusions. The studies showed that in the group of deceased patients a pronounced inflammatory activity of the blood remained throughout the disease, which created conditions for long-term endothelial dysfunction and implementation of the prothrombotic potential.

Key words: COVID-19, inflammation, D-dimer, thrombosis.

Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 ассоциируется с иммунновоспалительным тромбообразованием, которое становится основой формирования целого комплекса проявлений и осложнений COVID-19 [1,2]. Уже в начале пандемии был установлен факт значимого удлинения протромбинового времени, повышения уровней фибриногена, фактора фон Виллебранда (ФФБ) и D-димера в группе именно тяжелых больных [2]. При этом высокий уровень D-димера ассоциировался с риском неблагоприятного исхода COVID-19 [3,4]. Механизмы коагулопатии при этом заболевании связаны, как предполагают, с прямым вирусиндуцированным повреждением эндотелия, а также с высокой активностью клеток врожденного иммунитета, способствующей неконтролируемому синтезу провоспалительных цитокинов [5,6]. Именно индуцированное воспалительной реакцией тромбообразование стало основой появления в медицинской практике

терминов «тромбовоспаление» и «иммунотромбоз» [7,8].

Материал и методы

Проведено ретроспективное обсервационное исследование, включавшее анализ 110 историй болезни пациентов в возрасте от 20 до 95 лет с тяжелой формой COVID-19, находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф.Агафонова» в период с 28 августа 2021 г. по 12 декабря 2021 г. Диагноз COVID-19 устанавливался на основании клинико-анамнестических данных, подтверждался в смывах из носоглотки ПНК SARS-CoV2 и выявлением в легких на компьютерной томографии (КТ) типичных затенений в виде «матового стекла». ПНК SARS-CoV2 из носоглотки была выделена у 102 (92,7%) пациентов. Тяжесть состояния оценивалась по шкале NEWS (National Early Warning Score). Больные были разделены на 2 группы: первую составили

56 пациентов, у которых заболевание завершилось выздоровлением, вторую – 54 пациента с летальным исходом. У выживших пациентов по данным компьютерной томографии органов грудной клетки объем поражения легких в 54 из 56 случаев (96%) соответствовал критериям КТ-3, в двух (4%) – КТ-4. В группе умерших в 27 из 54 случаев (50%) диагностирована картина КТ-4, в 17 (31,5%) – КТ-3 и в 10 (18,5%) – КТ-2. Коморбидные состояния среди умерших пациентов регистрировали в 2 раза чаще, чем у выживших – в 87% и 37% случаев соответственно ($p < 0,001$). У умерших пациентов наблюдали чаще ги-

пертоническую болезнь (57%) и ожирение (27%), реже – сахарный диабет (11%). В группе выживших основными сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь (25%) и ожирение (18%). У двух умерших диагностирован сепсис, подтвержденный выделением патогена из гемокультуры: в одном случае это *Klebsiella pneumoniae*, во втором – *Acinetobacter baumannii*. Пациенты обеих групп получали противовирусную, противовоспалительную и антикоагулянтную терапию. Всем пациентам осуществлялась респираторная поддержка. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов с COVID-19			
Параметры	Выжившие (n=56)	Умершие (n=54)	p*
Возраст (лет), абс. (%):			
18-30	0	2 (4)	
30-50	11 (20)	14 (26)	
50-70	21 (37)	20 (37)	
>70	24 (43)	18 (33)	
Возраст (лет) Me [МКР]	64,5 [50,5-76]	65,5 [49-77]	0,9
Женский пол, абс. (%)	33 (59)	33 (61)	
Выделение РНК SARS-COV2, абс. (%)	55 (98)	47 (87)	0,025
Объем поражения легких по данным КТ, абс. (%):			
КТ-2;	0	10 (18,5)	
КТ-3	54 (96)	17 (31,5)	
КТ-4	2 (4)	27 (50)	<0,001
День госпитализации, Me [МКР]	8,5 [4,5-11]	6 [3-10]	0,2
Коморбидные состояния, абс. (%):			
гипертоническая болезнь;	21 (37)	47 (87)	<0,001
ожирение;	14 (25)	31 (57)	<0,001
сахарный диабет;	10 (18)	15 (27)	
хроническая болезнь почек	2 (3)	6 (11)	
нарушения ритма сердца;	–	6 (11)	
онкологические заболевания	–	5 (9)	
	–	4 (7)	
Терапия глюкокортикостероидами, абс. (%)	56 (100)	52 (96)	
Терапия антицитотоксическими препаратами, абс. (%)	15 (27)	21 (39)	
Респираторная поддержка:			
низкопоточная оксигенация (НПО)	52	–	
высокопоточная оксигенация (ВПО);	4	–	
неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ);	–	–	
искусственная вентиляция легких (ИВЛ)	–	54 (100)	
Антикоагулянтная терапия, абс. (%)	56 (100)	54 (100)	
Продолжительность выделения SARS-COV2 из ротоглотки, день	7 [6,5-9]	7 [4-10]	0,8
Продолжительность госпитализации, день Me [МКР]	14,5 [11-17]	7,5 [5-11]	0,00001

* p – уровень статистической значимости; представлены только статистически значимые различия.

Выраженность воспалительной реакции у пациентов оценивалась по содержанию в крови лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ) и ферритина. Оценка системы гемостаза проводилась по количеству тромбоцитов, показателю уровня D-димера, значениям протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Анализ изучаемых параметров проводился в день госпитализации и перед исходом заболевания.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистической программы Statistica for Windows 6,1 (Statsoft, Tulsa, OK, USA). Анализ соответствия вида распределения признака закону

нормального распределения проводился с помощью теста Шапиро–Уилка. Нулевую гипотезу отклоняли при пороговом уровне статистической значимости $p = 0,05$. В случае невыполнения данного условия использовали непараметрические методы статистического анализа. При распределении признака, отличного от нормального, из мер центральной тенденции использовали медиану (Me), из мер рассеяния – межквартильный размах (МКР, значения 25-го и 75-го перцентилей). Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами использовали критерий Манна–Уитни (для порядковых переменных) и критерий χ^2 Пирсона (для номинальных данных). Для оценки связи двух при-

знаков (г) использовали непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Используя таблицы сопряженности, рассчитывали чувствительность (Se); специфичность (Sp); прогностическую ценность положительного результата теста (PV+); прогностическую ценность отрицательного результата теста (PV-); показатели отношения правдоподобия (LR) для положительного и отрицательного результатов; относительный риск.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казанского ГМУ (протокол №2 от 14.02. 2023).

Результаты

Было установлено, что в день госпитализации в группе умерших пациентов число нейтрофилов в крови были достоверно выше, чем в группе сравнения (табл. 2).

Коэффициент нейтрофилы/лимфоциты у умерших был в среднем в 2,8 раза выше, чем у выживших. Несмотря на более высокий уровень в крови СРБ в группе умерших пациентов, достоверной разницы с аналогичным показателем группы сравнения нами не установлено. Не было выявлено и статистической разницы между значениями ферритина в сравниваемых группах.

Анализ показателей системы гемостаза в день госпитализации в сравниваемых группах выявил достоверные различия в значениях протромбинового времени и D-димера (табл. 3).

При этом медиана D-димера у умерших была в 3 раза выше, чем в группе выживших пациентов. Медианы значений тромбоцитов и АЧТВ при сравнении между группами не имели статистически значимых различий.

Корреляции между значением D-димера и маркерами воспаления (СРБ, нейтрофилами и ферритином) не выявлено.

Следует отметить, что средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре в группе умерших практически в 2 раза меньше по сравнению с выжившими ($p < 0,001$).

Было установлено, что в финале заболевания, за исключением ферритина, медианы значений ключевых маркеров воспаления – лейкоцитов, нейтрофилов и СРБ – в группе умерших пациентов были статистически значимо выше по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения (табл. 4). Наиболее заметным было различие по показателю СРБ, медиана которого среди умерших была в 16,7 раза выше.

Медианы значений большинства показателей гемостаза в группе умерших пациентов были достоверно выше, чем у выживших (табл. 5).

При этом наиболее значимые различия демонстрировал показатель D-димера, медиана которого в группе умерших больных была в 7,8 раза выше ($p < 0,001$). Тем не менее, в группе умерших перед смертью достоверной корреляционной связи маркеров воспаления с показателем D-димера не установлено.

Далее проведена оценка операционных характеристик диагностического теста «D-димер» в оценке риска летального исхода. Данные представлены в табл. 6.

Как видно из представленной таблицы, уровень D-димера выше 1000 нг/мл у пациентов с COVID-19 ассоциируется с высоким риском летального исхода ($p < 0,05$). Причем, наибольшее значение показателя мы наблюдали перед неблагоприятным исходом заболевания. При этом положительный результат теста на D-димер был максимально правдоподобен ($LR+ = 21$), что позволяет рассматривать его как достаточно надежный.

Таблица 2

Показатели воспаления у пациентов с COVID-19 при госпитализации (Me, МКР)

Параметры (в день госпитализации)	Выжившие (n=56)	Умершие (n=54)	p*
Возраст, лет	65 [49-77]	66 [51-76]	0,72
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6 [4,6-9,3]	7,2 [4,3-10]	1,0
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,64 [2,65-4,6]	7,2 [4,6-10,2]	<0,001
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,95 [0,56-1,03]	0,67 [0,45-0,97]	0,04
Нейтрофилы/лимфоциты	3,83	10,7	
С-реактивный белок, мг/л	77,7 [50-96,5]	89,8 [36,6-164]	0,12
Ферритин, нг/мл	511 [363-698]	507 [301-1001]	1,0

* p – уровень статистической значимости

Таблица 3

Показатели гемостаза у пациентов с COVID-19 при госпитализации (Me, МКР)

Параметры (в день госпитализации)	Выжившие (n=56)	Умершие (n=54)	p*
Протромбиновое время, с	11,3 [10,3-12,3]	12,3 [11-15,3]	0,03
D-димер, нг/мл	364 [252-696]	1111 [752-1710]	0,03
АЧТВ, с	26,5 [24,9-36,3]	30,9 [24-37,3]	0,29
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	229 [207-262]	211,5 [156-255]	0,1

* p – уровень статистической значимости.

Таблица 4

Показатели воспаления у пациентов с COVID-19 перед исходом заболевания (Me, МКР)

Параметры (перед исходом заболевания)	Выжившие (n=56)	Умершие (n=54)	p*
Возраст, лет	65 [49-77]	66 [51-76]	0,72
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,46 [4,5-6,4]	11,4 [8,2-14,6]	0,000001
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	5,23 [3,96-6,3]	11,2 [7,4-13,9]	0,000001
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,02 [0,8-1,2]	0,6 [0,36-0,8]	0,00001
Нейтрофилы/лимфоциты	5,12	18,6	
C-реактивный белок, мг/л	3,2 [1,37-5,2]	53,4 [23,6-120]	0,00001
Ферритин, нг/мл	560 [363-700]	510 [301-1010]	1,0

* p – уровень статистической значимости.

Таблица 5

Показатели гемостаза у пациентов с COVID-19 перед исходом заболевания (Me, МКР)

Параметры (перед исходом заболевания)	Выжившие (n=56)	Умершие (n=54)	p*
Протромбиновое время, с	19 [15,2-21,2]	22 [21-24]	0,01
Д-димер, нг/мл	569 [453-900]	4448 [1522-20923]	0,0002
АЧТВ, с	22,2 [19,8-24,6]	24,9 [20,8-34,4]	0,01
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	265 [238,5-301,5]	167,5 [110-230]	<0,001

* p – уровень статистической значимости.

Таблица 6

Уровень D-димера и риск летальности при коронавирусной инфекции COVID-19 (порог отсечения в обоих случаях 1000 нг/мл)

Период заболевания	Se	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	RR95% ДИ	p
При госпитализации	55	86	60	17	3,8	0,5	3,3 [1,2-10,1]	<0,05
Перед исходом заболевания	84	95	94	13	21	0,1	7,2 [2,5-20,8]	<0,05

Примечание. RR – относительный риск; PPV – прогностическое значение положительного результата теста; NPV – прогностическое значение отрицательного результата теста; Se – чувствительность теста; Sp – специфичность теста; LR+ – отношение правдоподобия положительного результата теста; LR- – отношение правдоподобия отрицательного результата теста; p – уровень статистической значимости.

Обсуждение

В основе развития тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19, как известно, лежат два взаимосвязанных механизма: феномены гипервоспаления и тромбообразования. Был установлен факт значимого удлинения протромбинового времени, повышения уровней фибриногена, фактора фон Виллебранда (ФФБ) и D-димера в группе именно тяжелых больных [3,4]. Развивающийся на этом фоне «цитокиновый шторм» на фоне явной дисфункции эндотелия становится причиной полиорганной недостаточности, в том числе острого респираторного дистресс-синдрома [6,9]. Одним из часто регистрируемых гематологических «сдвигов» у пациентов с COVID-19 является нейтрофилез. В исследовании Wang X. и соавт. было показано, что повышенный уровень нейтрофилов прямо коррелирует с массивностью поражения легких и поэтому может служить надежным прогностическим показателем [10]. В нашем исследовании как среди умерших, так и у выживших пациентов в день госпитализации регистрировались высокие значения ключевых маркеров воспаления – СРБ, ферритина и нейтрофилов крови. Однако достоверные различия в показателях у выживших и умерших пациентов были установлены только по числу нейтрофилов: в группе умерших количество этих клеток в крови было достоверно высоким. Дополнительным лабораторным критерием тяжести COVID-19 считается также высокий показатель отношения нейтрофилов к лимфоцитам [11]. В нашем исследовании

данный показатель при госпитализации в группе умерших было в среднем в 2,8 раза выше по сравнению с выжившими. При этом признаков бактериальной инфекции при госпитализации ни у одного из пациентов выявлено не было. Очевидно, что рост в крови числа нейтрофилов связан с иными причинами. Рядом авторов показано, что у пациентов с тяжелым COVID-19 имеется явная активация самих нейтрофилов, проявляющаяся, в том числе, образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [12]. Роль НВЛ при инфекционном процессе неоднозначна: с одной стороны, они способствуют элиминации микроба из организма [13], с другой – являются одним из ключевых триггеров тромбообразования [14]. Вероятно, выраженный нейтрофилез начальной стадии COVID-19 в нашем исследовании был ассоциирован с участием этих клеток в инициации процессов тромбообразования.

Известно, что одним из ключевых изменений в коагулограмме у пациентов с тяжелым COVID-19 является рост уровня D-димера [2], а высокие значения его ассоциируются с тяжестью заболевания и риском неблагоприятного исхода [3,4]. В нашем исследовании медиана D-димера при госпитализации в группе умерших пациентов была в 3 раза выше, чем в группе выживших. При этом относительный риск летального исхода, оцененный нами при госпитализации, был в 3,3 раза выше при уровне D-димера более 1000 нг/мл.

Иницирующую роль в тромбообразовании выполняют тромбоциты, первыми из

клеток крови, реагирующими на повреждение эндотелия сосудов [2]. Взаимодействуя с лейкоцитами и эндотелием, тромбоциты выполняют роль своего рода моста между клетками иммунной системы и процессом тромбообразования [15]. Взаимодействие активированных тромбоцитов с нейтрофилами сопровождается образованием тромбоцитарно-нейтрофильных комплексов и «прилипанием» их к эндотелию сосуда, что играет решающую роль в иницировании иммунотромбоза [15,16]. Потребление тромбоцитов в процессе тромбообразования, апоптоз тромбоцитов, прямое действие вируса, нарушение процессов образования тромбоцитов мегакариоцитами лежат в основе динамично развивающейся тромбоцитопении [2]. Однако её частота даже при тяжелой форме COVID-19 не превышает 35% [17]. В нашем исследовании, несмотря на высокие значения D-димера, число тромбоцитов при госпитализации оставалось в пределах референсных значений у большинства выживших и умерших пациентов. Только у одного пациента уровень тромбоцитов в крови был ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Вероятно, отсутствие тромбоцитопении на начальных стадиях COVID-19 связано с компенсаторной продукцией тромбоцитов мегакариоцитами.

Итак, наши исследования показали, что начальные стадии тяжелых форм COVID-19 сопровождаются развитием системного воспаления и гиперкоагуляции, однако существенные различия в двух изучаемых группах были выявлены только в показателях уровня D-димера в крови, рост которого, как известно, является независимым предиктором неблагоприятного исхода [18], что подтвердили и наши исследования.

Заметные различия в показателях как воспаления, так и гиперкоагуляции в группах, выживших и умерших от COVID-19 пациентов нами были выявлены перед наступлением исхода заболевания. Так в группе умерших пациентов показатели числа лейкоцитов, нейтрофилов и уровня СРБ в крови были достоверно выше по сравнению с выжившими пациентами. Медиана отношения нейтрофилов к лимфоцитам в сравнении с выжившими у умерших пациентов также была в 3,6 выше. При этом в 4-х случаях у пациентов этой группы (7,4%) воспалительные изменения в

крови ассоциировались с бактериальным процессом, тем не менее, сепсис был диагностирован только у двух пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о сохранении воспалительной активности в группе умерших на протяжении всей болезни, что создает условия для пролонгации тромбовоспаления.

Оценка состояния гемостаза в сравниваемых группах в исходе заболевания была наиболее показательна. Она выявила статистически значимые различия по всем изученным лабораторным данным. Медиана числа тромбоцитов на фоне явной тромбофилии в группе умерших пациентов была достоверно ниже, чем у выживших. Тромбоцитопения у погибших больных наблюдалась в 37% случаев, причем у 22% больных уровень тромбоцитов был менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Данный феномен мог быть связан как с потреблением тромбоцитов в процессе тромбообразования, так и с апоптозом [2]. Другими возможными причинами этого явления могли быть и мегакарицитопатия, и так называемая гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) [19]. Частота ГИТ у пациентов, получающих лечебную дозу гепарина по данным статистики колеблется от 0,1 до 5% [19]. В мета-анализе, проведенном Uaprasert N. И соавт., сообщается о развитии ГИТ у 0,8% госпитализированных пациентов с COVID-19 [20]. Наиболее выраженные количественные изменения демонстрировал показатель D-димера, медиана которого в группе умерших пациентов была в 7,8 раза выше, чем у выживших. При этом уровень D-димера выше 1000 нг/мл у пациентов с COVID-19 перед исходом заболевания ассоциировался с фактом летального исхода, что указывает на высокую прогностическую ценность данного показателя.

Заключение

Проведенные нами исследования показали, что в группе умерших от COVID-19 пациентов воспалительная активность крови сохранялась на протяжении всей болезни, что создавало условия для длительной эндотелиальной дисфункции и реализации протромботического потенциала. Уровень D-димера выше 1000 нг/мл у пациентов с COVID-19 ассоциировался с летальным исходом.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ России (Грант № 2/22-1 от 01.08.2022)

Сведения об авторах статьи:

Хаертынов Халит Саубанович – д.м.н., доцент кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: khalit65@yandex.ru.

Анохин Владимир Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: anokhin56@mail.ru.

Халиуллина Светлана Викторовна – д.м.н., доцент, профессор кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: svekhal@mail.ru.

Салахова Эльвина Айратовна – ординатор кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: elvina-salahova1997@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений / А.Д. Макацария [и др.] // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 57. – №4. – С. 306-317.
- Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation / SX Gu [et al.] // Nat. Rev.Cardiol. – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 194-209.
- Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang [et al.] // J Thromb Haemost. – 2020. – Vol. 18. – № 4. – P. 844-847.
- Clinical course and risk factors for mortality of adults inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // F. Zhou [et al.] // Lancet. – 2020. – № 395 (102229). – P.1054-1062.
- Understanding COVID-19 associated coagulopathy / E.M. Conway [et al.] // Nat. Rev. Immunol. – 2022. – Vol. 22. – №10. – P. 639-649.
- Castelli, V. Cytokine Storm in COVID-19: «When You Come Out of the Storm, You Won't Be the Same Person Who Walked in» / V. Castelli, A. Cimini, C. Ferri // Front. Immunol. – 2020. – №. 11. – P. 2132.
- Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 / A. Bonaventura [et al.] Nat Rev Immunol. – 2021. – Vol. 21. – №5. – P. 319-329.
- Engelmann, B. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity / B. Engelmann, S. Massberg // Nat. Rev. Immunol. – 2013. – Vol. 13. – № 1. – P. 34-45.
- Fajgenbaum, D.C. Cytokine Storm / D.C. Fajgenbaum, C.H. June // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383. – P. 2255-73.
- Correlation between lung infection severity and clinical laboratory indicators in patients with COVID-19: a cross-sectional study based on machine learning. X. Wang[et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 21. – P. 192
- An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19 / X. Xia [et al.] // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2020. – Vol. 40. – № 3.P. 333-336.
- Neutrophil extracellular traps in COVID-19 / Y. Zuo [et al.] // JCI Insight. – 2020. – Vol. 5. – №11. – e138999.
- Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann [et al.] // Science. – 2004. – Vol. 303. – P. 1532-1535.
- Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps / B.J. Barnes [et al.] // Journal of Experimental Medicine. – 2020. – Vol. 217. – No 6. – e20200652
- Koupenova, M. Platelets and Immunity: Going Viral /M. Koupenova, J.E. Freedman // Arterioscler. Thromb.Vasc. Biol. – 2020. – Vol. 40. – №7. – P.1605-1607.
- Zarbock, A. Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation /A. Zarbock, R.K. Polanowska-Grabowska, K. // Ley Blood Rev. – 2007. – Vol. 21. – № 2. – P. 99-111.
- Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19 // J. Maquet [et al.] // British Journal of Haematology. – 2020. – Vol. 190. – e268-e288.
- Clinical Significance of plasma D-dimer in COVID-19 Mortality / Y. Li [et al.] // Front. Med. – 2021. – № 8. – P. 638097
- Hogan, M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management /M. Hogan, J.S. Berger // Vascular Medicine. – 2020. – Vol. 25. – № 2. – P. 160173
- Heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / N. Uaprasert [et al.] // Blood Advances. – 2021. – Vol. 5. – №21. – P. 4521-4534.

REFERENCES

- Makatsaria A.D. [et al.] COVID-19, narusheniya gemostaza i risk tromboticheskikh oslozhenii. Bulletin of RAMN. 2020; 57(4): 306-317. (in Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1368>
- Gu S.X. [et al.] Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. Nat Rev Cardiol. 2021; 18 (3): 194-209. doi: [10.1038/s41569-020-00469-1](https://doi.org/10.1038/s41569-020-00469-1).
- Tang N.[et al.] Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-847. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Zhou F. [et al.] Clinical course and risk factors for mortality of adults in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020. 395 (102229): 1054-1062. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Conway E.M. [et al.] Understanding COVID-19 associated coagulopathy. Nat Rev Immunol. 2022; 22(10):639-649. doi: [10.1038/s41577-022-00762-9](https://doi.org/10.1038/s41577-022-00762-9).
- Castelli V. [et al.] Cytokine Storm in COVID-19: «When You Come Out of the Storm, You Won't Be the Same Person Who Walked in». Front. Immunol. 2020; 11: 2132. doi: [10.3389/fimmu.2020.02132](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02132)
- Bonaventura A. [et al.] Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat. Rev. Immunol. 2021; 21(5):319-329. doi: [10.1038/s41577-021-00536-9](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9).
- Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat. Rev. Immunol. 2013; 13(1):34-45. doi: [10.1038/nri3345](https://doi.org/10.1038/nri3345).
- Castelli V., Cimini A., Ferri C. Cytokine Storm in COVID-19: «When You Come Out of the Storm, You Won't Be the Same Person Who Walked in». Front. Immunol. 2020; 11: 2132. doi: [10.3389/fimmu.2020.02132](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02132)
- Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm. N Engl J Med. 2020; 383: 2255-73. doi: [10.1056/NEJMr2026131](https://doi.org/10.1056/NEJMr2026131)
- Wang X. [et al.] Correlation between lung infection severity and clinical laboratory indicators in patients with COVID-19: a cross-sectional study based on machine learning. BMC Infectious Diseases. 2021; 21:192 doi: [10.1186/s12879-021-05839-9](https://doi.org/10.1186/s12879-021-05839-9).
- XiaX. [et al.] An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2020; 40(3): 333-336. doi: [10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.06](https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.06). (in Chinese)
- ZuoY. [et al.] Neutrophil extracellular traps in COVID-19. JCI Insight. 2020;5 (11): e138999. doi: [10.1172/jci.insight.138999](https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999).
- Brinkmann V. [et al.] Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004; 303: 1532-1535. doi: [10.1126/science.1092385](https://doi.org/10.1126/science.1092385)
- Barnes B.J. [et al.] Journal of Experimental Medicine. 2020; 217: 6. e20200652. doi:[10.1084/jem.20200652](https://doi.org/10.1084/jem.20200652)
- Koupenova M., Freedman J.E. Platelets and Immunity: Going Viral. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020; 40(7): 1605-1607. doi:[10.1161/ATVBAHA.120.314620](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314620).
- Zarbock A., Polanowska-Grabowska R.K., Ley K. Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation. Blood Rev. 2007; 21(2):99-111. doi: [10.1016/j.blre.2006.06.001](https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.06.001).
- MaquetJ. [et al.] Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. British Journal of Haematology. 2020; 190: e268-e288. doi: [10.1111/bjh.16950](https://doi.org/10.1111/bjh.16950).
- Hogan M., Berger J.S. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. Vascular Medicine. 2020; 25(2): 160-173. doi: [10.1177/1358863X19898253](https://doi.org/10.1177/1358863X19898253)
- Uaprasert N. [et al.] Heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Blood Advances. 2021; 5(21): 4521-4534. doi: [10.1182/bloodadvances.2021005314](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005314).