

**ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ ПРИ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СО
СПОРТИВНЫМ АНАМНЕЗОМ**

Девина Е. А., Ванда А.С., Малькевич Л.А.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Беларусь, Минск
medreab@bsmu.by*

В данной статье проанализированы показатели гемостоагуляции и содержание С-реактивного белка у пациентов с COVID-19 в динамике. Установлено, что в крови у пациентов с коронавиральной инфекцией увеличена концентрация фибриногена, D-димеров, С-реактивного белка по сравнению с клинически здоровыми людьми. Представлены сравнения этих показателей у пациентов со спортивным анамнезом и без него. Выявлены особенности течения коронавиральной инфекции у людей с высоким уровнем адаптации к физическим нагрузкам.

Ключевые слова: COVID-19; фибриноген; D-димеры; спортивный анамнез

**INDICATORS OF THE HEMOCOAGULATION SYSTEM IN
CORONAVIRAL INFECTION IN PATIENTS WITH SPORTS
ANAMNESIS**

Devina E.A., Banda E.S., Malkevich L.A.

*Belarusian State Medical University
Minsk, Belarus
medreab@bsmu.by*

This article analyzes the indicators of hemocoagulation and the content of C - reactive protein in patients with COVID-19 over time. It was found that in patients with coronavirus infection in the blood, the concentration of fibrinogen, D-dimers, C - reactive protein is increased compared to clinically healthy people. A comparison of these indicators was carried out in patients with and without a sports history. The features of the course of coronavirus infection in people with a high level of adaptation to physical activity have been revealed.

Key words: COVID-19; fibrinogen; D-dimers; sports history

COVID-19 - острое респираторное заболевание, вызванное SARS-CoV-2, затронуло более 260 миллионов человек и стало причиной более 5,2 миллионов смертей. Течение коронавиральной инфекции может протекать бессимптомно, в легкой форме или вызывать серьезные осложнения, такие как острый респираторный дистресс-синдром, ДВС-синдром, полиорганную недостаточность [1]. Одной из характерных проявлений COVID-19 являются нарушения в системе гемостоагуляции, приводящие к тромбозу [2].

Фибриноген - белок плазмы крови, известный как фактор свертывания крови I, участвующий сначала в образовании геля, а затем нерастворимого фибрина на заключительной фазе процесса коагуляции. При активации системы свертывания крови фибриноген подвергается ферментативному расщеплению тромбином с образованием нитей фибрина, которые формируют сеть волокон, образуя тромб. В настоящее время доказательства роли фибриногена в случаях коронавирусной инфекции отсутствуют. Полагаем, что изучение причин и факторов, связанных с нарушением свертывания крови при коронавирусной инфекции весьма актуально. Особенно если это касается различий в течении COVID-19 у людей, имеющих разный уровень тренированности и адаптационных возможностей. Это в дальнейшем требует детального изучения и дифференцированного подбора средств медицинской реабилитации.

Целью нашего исследования явилась оценка состояния системы гемокоагуляции при коронавирусной инфекции. В связи с этим, была поставлена задача выявить отличия в показателях свертывания крови у пациентов с высоким уровнем адаптации к физическим нагрузкам.

Результаты и их обсуждение. Проведен анализ результатов клинических обследований, данных наблюдений и анамнестических сведений 91 пациента с коронавирусной инфекцией, находившихся на лечении в инфекционных отделениях (1-го кардиологического, инфарктного и реабилитационного кардиологического) УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко». Все пациенты были распределены на 2 группы: одну группу составили пациенты со спортивным анамнезом (возраст: 53 года: 40–56 лет), закончившие спортивные тренировки (квалификация 1 взрослый разряд, КМС, МС), но продолжавшие активные занятия физическими упражнениями; вторую группу составили пациенты без спортивного анамнеза (возраст: 61 лет: 57–68 лет).

Для оценки состояния свертывающей системы крови в обеих группах анализировали динамические изменения содержания фибриногена, D-димеров, протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и С-реактивного белка (СРБ), как индикатора воспалительного процесса. Измерения проводились на анализаторе ACL TOP 300. В качестве контроля использовали референтные значения для каждой возрастной группы. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica10.0. Статистическая значимость полученных результатов была оценена при помощи U-теста Манна – Уитни для непараметрических выборок. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Различия считали значимыми при $P < 0,05$.

В клинической картине у пациентов, которые имели спортивный анамнез отмечено отсутствие хронической патологии, длительный период

лихорадки более 7 дней, высокая степень поражения легочной паренхимы (50%), ассоциированной с covid-инфекцией (КТ II, III). Высокий уровень физической активности до болезни может являться, косвенно, свидетельством высокого функционального состояния кардио-респираторной системы [3].

Мы обнаружили, что у пациентов с COVID-19 уровень фибриногена и продукта его деградации — D-димера, повышается в два раза по сравнению со здоровым контролем. Содержание фибриногена в крови у лиц без спортивного анамнеза составило 5,87(4,9-6,8г/л); D-димеры – 352,6(155,0-425,0 нг/мл), $p < 0,05$. У пациентов со спортивным анамнезом эти изменения были более выражены: содержание фибриногена в крови было превышено в 3 раза относительно нормы и составило 6,72 (5,7-8,1 г/л); D-димеров в 2,5 раза превышало референтную величину. Следует отметить, что у пациентов со спортивным анамнезом содержание D-димера было выше на 36% чем у пациентов II группы.

Ранее, в исследованиях Loupos D., Tsalis G. было описано, что у спортсменов при физических нагрузках и в период соревнований наблюдается повышение уровня фибриногена и тканевого активатора пламиногена (t-PA) в плазме [4].

Фибриноген – фактор свертывания крови I, вырабатываемый в печени. Благодаря действию коагуляционного каскада и активных ферментов плазмы он превращается в фибрин, который формирует тромб. С другой стороны, при тромбообразовании запускаются механизмы активации плазминовой системы, приводящие к разрушению фибриновых тромбов. В процессе фибринолиза под действием пламина фибрин начинает разрушаться, и образуются D-димеры, которые представляет собой растворимые продукты деградации фибрина. Таким образом, повышенный уровень D-димеров в крови свидетельствует о протекающих процессах фибринолиза, а также позволяет судить об активности тромбообразования.

Повышение содержания фибриногена в крови и состояние гиперкоагуляции, приводящее к коагулопатиям во время инфекции COVID-19 можно объяснить:

1) прямым влиянием вируса на пути свертывания. Так на модели *in vitro*, содержащей мононуклеарные клетки периферической крови было исследовано влияние SARS-CoV-1 на каскад свертывания крови [5]. В мононуклеарных клетках, инфицированных SARS-CoV-1, высоко экспрессируются некоторые белки, включая фибриноген, факторы II, III и X [5]. Кроме того, ген тромбосансинтазы и Toll-подобный рецептор 9 (TLR9) также были идентифицированы как мишени для SARS-CoV-1. Рецептор TLR9 экспрессируется в тромбоцитах и при связывании лиганда способствует активации, дегрануляции и агрегации тромбоцитов через пути киназы 1 и протеинкиназы B, ассоциированных с рецептором интерлейкина-1;

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ, Минск, 25 января 2022 г.

2) синтез фибриногена в печени может быть активирован интерлейкином-1 и интерлейкином-6, таким образом, содержание фибриногена увеличивается в ответ на воспаление и повреждение тканей. Как известно, при коронавирусной инфекции наблюдается повышение провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- α), приводящие к повреждению микрососудов и дисфункции эндотелия в легких, вызывая нарушения гемостаза и образование тромбов в микроциркуляторном русле.

Есть сведения о том, что повышение уровня фибриногена и D-димеров в крови в значительной степени связаны с тяжестью заболевания COVID-19 [6].

У пациентов с COVID-19 нами не было выявлено статистически значимых различий при сравнении таких лабораторных показателей как протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). В обеих исследуемых группах эти показатели, характеризующие как внешний, так и внутренний путь свёртывания крови, не выходят за границы референтных значений. У пациентов со спортивным анамнезом протромбиновое время – 12,6 сек (12,0-13,1), АЧТВ – 32,9 сек (30,0 – 36,1), у пациентов II группы – 12,4 сек (11,7-14,0) и 32,7 сек (29,2- 36,1), соответственно. Известно, что продолжительность АЧТВ зависит от уровня высокомолекулярного кининогена, прекалликреина и факторов свертывания XII, XI, VIII и менее чувствительно при изменениях уровней факторов X, V, протромбина и фибриногена.

Нельзя не учитывать тот факт, что пациенты обеих групп, находясь на стационарном лечении, получали медикаментозное лечение по протоколу, в том числе антикоагулянтную терапию.

У заболевших, у которых был обнаружен коронавирус COVID-19, в крови значимо повышается концентрация С-реактивного белка. При проникновении вируса SARS-CoV-2 в организм запускается иммунный ответ для борьбы с этим патогеном, что и приводит к повышению уровня С - реактивного белка.

Мы определили, что в сравнении с другими, пациенты со спортивным анамнезом имели более высокую концентрацию С-реактивного белка в плазме крови – 85,1 мг/л против 50,6 мг/л.

С-реактивный белок является белком острой фазы и неспецифическим маркером активного воспаления и повреждения тканей [7]. Известно, что С-реактивный белок – это гликопротеин, который синтезируется в печени под действием провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей – альфа, интерлейкина-1 и интерлейкина-6). С-реактивный белок участвует в активации комплемента (группы белков, являющихся частью иммунитета), моноцитов, стимулировании экспрессии молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина на поверхности эндотелия.

Надо отметить, что повышение СРБ в плазме крови коррелируется с объемом поражения легочной ткани. Так, согласно данным КТ исследований, процент поражения легочной ткани у лиц со спортивным анамнезом составил 50% (медиана), в то время как процент поражения легочной ткани у второй группы 25% (медиана).

С каждым из пациентов проводились реабилитационные мероприятия: постуральная коррекция, регламентированное дыхание, локомоторная дыхательная гимнастика.

Нами выявлены различия в динамике снижения показателей гемокоагуляции и С-реактивного белка в исследуемых группах. На 17-18 день заболевания у пациентов со спортивным анамнезом уровень СРБ и содержание D-димеров возвращается к нормальным значениям – 7,9 мг/л и 231 нг/мл, соответственно. Что может свидетельствовать о благоприятном исходе заболевания.

У пациентов группы II отмечается достоверное снижение СРБ с 50,6 мг/л до 17,6 мг/л и фибриногена, однако, данные показатели не достигают норм. Содержание фибриногена и D-димеров остается повышенным.

Выводы.

1. При коронавирусной инфекции в крови увеличивается содержание фибриногена, D-димеров, С-реактивного белка, и достоверно не изменяются такие лабораторные показатели как, протромбиновое время и АЧТВ.

2. Спортивный анамнез пациентов с covid-ассоциированным поражением легких сокращает период восстановления, но может служить дополнительным фактором, влияющим на риск развития нежелательных событий, связанных с нарушением равновесия в системе гемокоагуляции.

Список литературы

1. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. – 2020;395(10229):1054-62.
2. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2020. doi: 10.1177/1076029620938149
3. Баранова Е.А., Капилевич Л.В. Влияние физической нагрузки на показатели легочной вентиляции у спортсменов. *Вестник Томского государственного университета*. – 2013. – № 374. С. 152–155.
4. Loupos D., Tsalis G. Alexiou S., Gounaris I. Changes of plasma fibrinogen and fibrinolysis in response to competition stress in swimming coaches. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. – 2005;45(3):424-7
5. L. F. Ng, M.L.Hibberd et al. A human in vitro model system for investigating genome-wide host responses to SARS coronavirus infection. *BMC Infectious Diseases*. – 2004, 4 (34). doi:10.1186/1471-2334-4-34

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,
Минск, 25 января 2022 г.

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; 18 (04). 844-847.

7. D. Stringer, P. Braude, P. K Myint et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *International Journal of Epidemiology*, Vol. 50 (2). – 2021, P. 420–429.