

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-ИНФЕКЦИЕЙ

**РОГОВОЙ Н.А.^{1,2}, ХРЫЩАНОВИЧ В.Я.^{1,2}, ПАВЛОВ А.Г.², РОМАШКО Т.Н.²,
ГОНЧАРИК А.В.¹, КАРТУН Л.В.¹, ИБРАГИМОВА Ж.А.¹**

1 - Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск Республика Беларусь

2 - УЗ «4-я ГКБ им.Н.Е.Савченко» г.Минск Республика Беларусь

Актуальность. Артериальные и венозные тромботические события являются частым осложнением COVID-инфекции. Развитие тромботических осложнений в различных сосудистых бассейнах значительно утяжеляет течение и прогноз основного заболевания и может служить конкурирующей причиной танатогенеза. Среди причин, приводящих в тромботические осложнения указываются как предрасполагающие факторы поражения сердечно-сосудистой системы, характерные для пациентов старших возрастных групп, так и факторы тяжёлого течения инфекционной пневмонии в виде дегидратации, гиподинамии и гиперкоагуляционного синдрома на фоне развития цитокинового шторма, а также прямая тропность возбудителя COVID-19 инфекции к клеткам эндотелия с развитием эндотелиита и разрушением эндотелиоцитов. Отсутствие достоверных предикторов тромботических событий требует детального изучения и анализа клинических и лабораторных факторов для разработки диагностических алгоритмов, и профилактических подходов.

Цель. Сравнить лабораторные данные у пациентов с COVID-19 инфекцией без тромбоза глубоких вен (ТГВ) и с ТГВ.

Материалы и методы. Произведен забор и анализ образцов периферической крови у 143 пациентов: у 13 пациентов с COVID-ассоциированным ТГВ, у 85 пациентов с COVID-19 без тромбоза, у 36 пациентов с тромбозом без инфекции SARS-CoV2 и у 9 условно здоровых человек. Для выявления клиничко-лабораторных критериев стратификации риска тромбоза у COVID-позитивных пациентов проводилось изучение динамики уровней биомаркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и антифосфолипидных антител в исследуемых группах COVID-позитивных пациентов (COV), пациентов с COVID-ассоциированным тромбозом (COV + ТГВ) и пациентов с тромбозом без инфекции SARS-CoV2 (ТГВ). Проанализировано содержание маркеров эндотелиальной дисфункции фактора фон Виллебранда (VWF) и тканевого активатора плазминогена (t-PA); антител к фосфолипидам - волчаночному антикоагулянту (SSB) и белка, связывающего маннозу (MBL) в исследуемых группах. Выполнено определение содержания антител к фосфолипидам (к β 2-гликопротеину I IgM, к β 2-гликопротеину I IgG; к кардиолипину IgM, к кардиолипину IgG) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов Demeditec (Германия), также изучены гематологические параметры и показатели стандартной гемостазиограммы: фибриноген, протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), D-димер. Проведен сравнительный анализ уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1-бета [ИЛ-1 β], интерлейкина 6 [ИЛ-6], интерлейкина 10 [ИЛ-10] и противовоспалительного цитокина (фактора некроза опухолей-альфа [ФНО- α])

Результаты. Анализируя содержание маркеров эндотелиальной дисфункции фактора фон Виллебранда (VWF) и тканевого активатора плазминогена (t-PA); антител к фосфолипидам - волчаночному антикоагулянту (SSB) и белка, связывающего маннозу (MBL) в исследуемых группах пациентов в начале болезни обнаружено, что у COVID-позитивных пациентов были достоверно выше уровни SSB, VWF и MBL по сравнению с пациентами с тромбозом глубоких вен ($p = 0,046$; $p = 0,019$ и $p = 0,004$, соответственно), в случае сравнения этих же показателей в группе COVID-позитивных пациентов с пациентами с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями достоверно выше был только уровень VWF: 92,5 (75,0; 122,3) нг/мл против 53,1 (50,6; 55,0) нг/мл и MBL с достоверностью $p = 0,010$ и $p = 0,003$, соответственно.

У COVID-позитивных пациентов в день поступления были достоверно выше уровни провоспалительного цитокина ФНО- α и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 по сравнению с пациентами с ТГВ, а в случае сравнения показателей группы COVID-позитивных пациентов с пациентами с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями достоверной разницы между показателями не обнаружено. При сравнении уровня цитокинов на третий день заболевания в группах COVID-позитивных пациентов и пациентов с ТГВ были аналогичные достоверные изменения в уровнях цитокинов ФНО- α и ИЛ-10. При сравнении уровня ИЛ-6 у COVID-позитивных пациентов и пациентов с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями обнаружена достоверная разница в отличие от дня поступления. При сравнении уровня цитокинов в группах COVID-позитивных пациентов и пациентов с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями обнаружена достоверная разница только в уровне ИЛ-6: 5,78 (2,30; 12,70) пг/мл против 2,10 (0,97; 2,40) пг/мл с достоверностью $p = 0,011$, в отличие от дня поступления в стационар.

Анализируя уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах на третий день заболевания с момента поступления выявлено, что уровень VWF остался достоверно более высоким в группе COVID-позитивных пациентов по сравнению с пациентами с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями и составил 84,5 (64,0; 104,7) нг/мл против 55,5 (45,5; 66,7) нг/мл с достоверностью $p = 0,024$. Сравнительный анализ концентрации исследуемых цитокинов в крови пациентов с COVID-19 на разных сроках заболевания установил

достоверную разницу в уровне ИЛ-1 в трех подгруппах; достоверно снизилось содержание ФНО- α на 7-й день заболевания по сравнению с днем поступления.

При сравнении уровня антител к фосфолипидам на третий день заболевания в группах COVID-позитивных пациентов и в группе с ТГВ также были достоверные изменения в уровнях антител к β 2-гликопротеину I IgM и к антителам к кардиолипину IgG по сравнению с пациентами с тромбозом глубоких вен, а в случае сравнения показателей группы COVID-позитивных пациентов с пациентами с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями была достоверная разница только в содержании антител к кардиолипину IgG: 2,50 (1,60; 2,80) U/ml против 1,30 (1,00; 1,40) U/ml с достоверностью $p=0,002$

Выводы: Исследованы уровни различных биомаркёров в плазме крови и оценены их достоверные значения в плане прогнозирования риска тромбоза у пациентов с COVID 19 инфекцией в раннем периоде. Из них в большей степени выделяются такие показатели как провоспалительный цитокин интерлейкин-6, маркер эндотелиальной дисфункции фактор Виллебранда, антитела к кардиолипину IgG. Остальные изученные нами показатели были не столь значимыми на ранних сроках заболевания для прогноза высокой вероятности тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 инфекцией.