

В. Я. Хрыщанович¹, Н. А. Роговой¹, А. В. Гончарик¹,
Л. В. Картун¹, Е. В. Ходосовская¹, Ж. А. Ибрагимова¹,
Н. Я. Скобелева²

ВЫЯВЛЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ КРИТЕРИЕВ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ТРОМБОЗА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь,¹
УЗ «Клинический родильный дом Минской области»,
Минск, Республика Беларусь²

Артериальные и венозные тромботические события являются частым осложнением COVID-19-инфекции, что часто утяжеляет течение и прогноз основного заболевания. В настоящем исследовании установлены лабораторные критерии стратификации риска тромбоза глубоких вен (ТГВ) у пациентов с COVID-19, которые могут быть использованы для раннего назначения или своевременной коррекции антикоагулянтной терапии.

Цель исследования — разработать прогностические лабораторные критерии высокого риска COVID-ассоциированного тромбоза.

Материал и методы. Определяли динамику уровней биомаркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и антифосфолипидных антител в трех группах пациентов: COVID-19-позитивных (COV), с COVID-ассоциированным тромбозом (COV-TГВ) и с ТГВ без инфекции SARS-CoV2 (ТГВ). Производили забор образцов периферической крови у 143 пациентов: 13 пациентов с COV-TГВ, 85 пациентов с COV и 36 пациентов с ТГВ. Методом иммуноферментного анализа было проанализировано содержание маркеров эндотелиальной дисфункции фактора фон Виллебранда (VWF) и тканевого активатора плазминогена (t-PA); антител к фосфолипидам — волчаночному антикоагулянту (SSB) и белку, связывающему маннозу (MBL). Выполняли определение содержания антител к фосфолипидам (к β 2-гликопротеину I IgM/IgG, к кардиолипину IgM/IgG). Проводили 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. В исследуемых группах в начале заболевания было обнаружено, что у COVID-19-позитивных пациентов были достоверно выше уровни SSB, VWF, MBL, ФНО- α и ИЛ-10 по сравнению с пациентами с ТГВ. В случае сравнения этих же показателей в группе COV с пациентами с COV-TГВ достоверно выше был только уровень VWF и MBL. Анализ уровня антител к фосфолипидам показал, что у COVID-19-позитивных пациентов при поступлении были достоверно выше уровни антител к β 2-гликопротеину I IgM и кардиолипину IgG по сравнению с пациентами с ТГВ, а в случае сравнения показателей в группе COVID-19-позитивных пациентов с пациентами с COVID-TГВ достоверная разница обнаружена только в уровне антител к кардиолипину IgG.

Заключение. Для стратификации риска ТГВ у пациентов с COVID-19-инфекцией наибольшей прогностической значимостью обладают интерлейкин-6, маркер эндотелиальной дисфункции VWF и антитела к кардиолипину IgG.

Ключевые слова: COVID-19, тромбоз глубоких вен, биомаркеры, цитокины, антифосфолипидные антитела.

V. Y. Khryshchanovich¹, N. A. Rogovoy¹, A. V. Goncharik¹, L. V. Kartun¹,
E. V. Khodosovskaya¹, Zh. A. Ibragimova¹, N. Y. Skobeleva²

IDENTIFICATION OF LABORATORY CRITERIA FOR RISK STRATIFICATION OF THROMBOSIS IN PATIENTS WITH COVID-19

Belarussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus,¹
Clinical Maternity Hospital of Minsk Region, Minsk, Republic of Belarus²

Arterial and venous thrombotic events are a common complication of COVID infection, often complicating the course and prognosis of the primary disease. This study presents laboratory criteria for stratifying the high risk of deep vein thrombosis (DVT) in patients with COVID-19, which can be used for early prediction of DVT in order to prescribe or timely adjust anti-coagulant therapy.

The aim of the study was to develop prognostic laboratory criteria for the degree of risk of COVID-associated thrombosis.

Material and methods. We determined the dynamics of biomarker levels of inflammation, endothelial dysfunction, and antiphospholipid antibodies in three groups of patients: COVID-19-positive (COV), with COVID-associated thrombosis (COV-DVT), and with DVT without SARS-CoV2 infection (DVT). Peripheral blood samples were collected and analyzed from 143 patients: 13 patients with COV-DVT, 85 patients with COV, and 36 patients with DVT. The levels of markers of endothelial dysfunction, von Willebrand factor (VWF) and tissue plasminogen activator (t-PA) were analyzed using enzyme immunoassay, antibodies to phospholipids – lupus anticoagulant (SSB) and mannose-binding protein (MBL). The levels of antibodies to phospholipids (to β 2-glycoprotein I IgM/IgG, to cardiolipin IgM/IgG) was determined. A comparative analysis of the levels of proinflammatory cytokines (interleukin 1-beta [IL-1 β], interleukin 6 [IL-6], interleukin 10 [IL-10]) and anti-inflammatory cytokine (tumor necrosis factor-alpha [TNF- α]) was performed.

Results. In the patient groups studied, it was found that at the onset of the disease, COVID-positive patients had significantly higher levels of SSB, VWF, MBL, TNF- α , and IL-10 compared to patients with DVT. When comparing these same indicators in the COV group with patients with COV-DVT, only the levels of VWF and MBL were significantly higher. Analysis of phospholipid antibody levels showed that COVID-positive patients had significantly higher levels of antibodies to β 2-glycoprotein I IgM and cardiolipin IgG at admission compared to patients with DVT, and when comparing the indicators in the group of COVID-positive patients with patients with COV-DVT, a significant difference was found only in the level of antibodies to cardiolipin IgG.

Conclusion. For stratifying the risk of DVT in patients with COVID-19 infection, interleukin-6, the marker of endothelial dysfunction VWF, and IgG antibodies to cardiolipin are of highest prognostic significance.

Key words: COVID-19, deep vein thrombosis, biomarkers, cytokines, antiphospholipid antibodies.

Инфекция острого тяжелого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), по-прежнему представляет собой серьезную угрозу здоровью во всем мире. Несмотря на то, что большинство инфицированных пациентов болеют бессимптомно или имеют легкие и умеренные респираторные признаки, это не исключает вероятность возникновения различных осложнений заболевания. Потенциально жизнеугрожающими осложнениями являются артериальные и венозные тромботические события, встречающиеся у пациентов с COVID-19-инфекцией [1]. Причем развитие тромботических событий наблюдается как у пациентов с тяжелым течением вирусной пневмонии, так и у пациентов без клинически значимых респираторных проявлений COVID-19-инфекции [2–5].

Среди причин, приводящих к тромботическим осложнениям, указываются как предрасполагающие факторы поражения сердечно-сосудистой системы, характерные для пациентов старших возрастных групп, так и факторы тяжелого 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 [1, 6–8]. Учитывая глобальное влияние пандемии и отсутствие достоверных прогностических критериев тромботических осложнений, необходимо детальное изучение лабораторных показателей пациентов с тромботическими осложнениями в различных артериальных и венозных

бассейнах, для последующего выявления предикторов и разработки эффективных схем профилактики.

В период второго пика пандемии в зарубежной литературе начали встречаться сообщения о возникновении тромбозов периферических сосудов даже в случаях асимптомных или легких форм COVID-19 [9–11]. Помимо степени тяжести заболевания, важными прогностическими детерминантами COVID-19 являются наличие тромбоза и повышенные концентрации биомаркеров коагуляции [12, 13]. В начале пандемии у госпитализированных пациентов с COVID-19 часто наблюдались отклонения уровней некоторых параметров свертывания, включая фибриноген, D-димер, активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), в связи с чем экспертные сообщества рекомендовали проводить рутинную оценку указанных показателей гемостазиограммы [14]. Вместе с тем, в последнее время были обнаружены другие маркеры коагуляции, валидация которых в перспективе поможет установить их прогностическое значение в оценке риска тромботических осложнений, а также разработать новые методы медицинской профилактики и лечения COVID-19-ассоциированной венозной тромбоэмболии.

Локальное тромбообразование и микроангиопатия в системе легочной артерии, равно как и в сосудах других органов, является отличительной чертой тяжелой COVID-19 [12]. Однако до сих пор не определены истинные причины (триггеры) столь значительного всплеска венозных и артериальных тромбозов у пациентов с COVID-19. Связано ли это с прямым повреждающим действием на эндотелий сосудов вируса SARS-CoV2, либо является следствием опосредованного влияния цитокинового шторма, по-прежнему остается загадкой [15, 16].

Представляется, что известная триада тромбообразования Вирхова (повреждение сосудистой стенки, замедление кровотока и гиперкоагуляция) у пациентов с COVID-19-ассоциированными тромбозами имеет целый ряд отличительных особенностей [7]. Предположительно повреждение сосудистой стенки происходит вследствие эндотелиита и эндотелиальной дисфункции с утратой гликокаликса и разрушением эндотелиоцитов. Вероятными причинами замедления кровотока являются повышенная вязкость крови, активация иммунной системы, высокая концентрация фибриногена, нарушение микроциркуляции по гипоксическому типу и турбулентность потока на фоне микротромбозов. Наконец, гиперкоагуляционный статус может быть обусловлен ингибированием системы плазминогена по классическому ренин-ангиотензиновому пути, тромбоцитарной дисфункцией, активацией комплемента и гипериммунным ответом [12, 15].

Подтверждение роли хотя бы некоторых из перечисленных выше факторов в тромбогенезе при COVID-19 позволит разработать новые схемы анти тромботической профилактики и терапии при коронавирусной инфекции,

в состав которых помимо гепарина могут войти внутривенный иммуноглобулин, барицитиниб, антиагреганты, тоцилизумаб, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, статины, спиронолактон, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена [2].

Цель исследования – разработать прогностические лабораторные критерии высокого риска COVID-ассоциированного тромбоза.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели требовалось определить динамику уровней биомаркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и антифосфолипидных антител в периферической крови в трех группах пациентов ($n = 143$): COVID-19-позитивных (COV, $n = 85$), с COVID-ассоциированным тромбозом глубоких вен (COV-ТГВ, $n = 13$) и с ТГВ без инфекции SARS-CoV2 (ТГВ, $n = 36$). Методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов было проанализировано содержание маркеров эндотелиальной дисфункции фактора фон Виллебранда (VWF) и тканевого активатора плазминогена (t-PA), антител к фосфолипидам – волчаночному антикоагулянту (SSB) и белку, связывающему маннозу (MBL). Выполняли определение содержания антител к фосфолипидам (к β 2-гликопротеину I IgM/IgG, к кардиолипину IgM/IgG). Проводили 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]). Измерение проводили на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе Multiscan (Thermo Scientific, Финляндия).

Результаты были обработаны при помощи непараметрического Mann-Whitney U теста для парного сравнения переменных в независимых выборках. Центральная тенденция и распространение количественных показателей были обозначены как Me (Q_1 – Q_3) [медиана, 25–75 % перцентили]. Выявленные различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Statistica 10.0.

Результаты

Как показали результаты лабораторных тестов, у COVID-19-позитивных пациентов в день поступления уровни провоспалительного цитокина ФНО- α и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 были достоверно выше по сравнению с пациентами с ТГВ, а в случае сравнения показателей группы COVID-19-позитивных пациентов с пациентами с COV-ТГВ достоверной разницы между показателями обнаружено не было (таблица 1).

Анализируя содержание маркеров эндотелиальной дисфункции VWF и t-PA; антител к фосфолипидам – волча-

Таблица 1. Уровни про- и противовоспалительных цитокинов в исследуемых группах пациентов при поступлении

Показатель, Me (25 %; 75 %)	COV	ТГВ	COV-ТГВ	p-значение
ИЛ-1- β , пг/мл	0,0 (0,0; 0,37)	0,0 (0,0; 0,0)	0,00 (0,00; 0,27)	–
ИЛ-6, пг/мл	7,0 (2,30; 12,60)	2,85 (1,90; 5,90)	7,00 (1,20; 10,00)	–
ФНО- α , пг/мл	1,97 (0,68; 3,61)	0,52 (0,16; 1,20)	1,19 (0,85; 1,81)	0,015*
ИЛ-10, пг/мл	5,60 (3,4; 11,84)	3,17 (1,57; 4,87)	5,87 (4,13; 6,44)	0,0168*
γ -интерферон, пг/мл	0,0 (0,0; 0,39)	0,0 (0,0; 0,00)	0,0 (0,0; 1,95)	–

Примечание: * достоверные различия между группой COV и ТГВ.

Таблица 2. Уровни аутоантител, лектина и маркеров эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах (1-е сутки)

Показатель, Ме (25 %, 75 %)	COV	ТГВ	COV-ТГВ	p-значение
SSB, пг/мл	446,2 (291,4; 613,7)	431,0 (312,3; 567,5)	442,8 (332,4; 506,9)	0,046*
VWF, нг/мл	92,5 (75,0; 122,3)	66,7(45,4; 93,0)	53,1(50,6; 55,0)	0,019* 0,010**
t-PA, нг/мл	16,1 (5,3; 40,4)	7,8 (5,6; 19,5)	11,9 (4,6; 20,0)	–
MBL, нг/мл	20,5 (17,7; 26,2)	19,2(14,9; 24,0)	14,4(10,4; 24,1)	0,004* 0,003**

Примечание: * достоверные различия между группой COV и ТГВ; ** достоверные различия между группой COV и группой COV-ТГВ.

ночному антикоагулянту (SSB) и белку, связывающему маннозу (MBL), в исследуемых группах пациентов в начале заболевания обнаружено, что у COVID-19-позитивных пациентов были достоверно выше уровни SSB, VWF и MBL по сравнению с пациентами с ТГВ ($p = 0,046$; $p = 0,019$ и $p = 0,004$, соответственно). В случае сравнения показателей группы COVID-19-позитивных пациентов с пациентами с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями достоверно выше были уровни VWF и MBL ($p = 0,010$ и $p = 0,003$, соответственно) (таблица 2).

Анализ уровня антител к фосфолипидам показал, что у COVID-19-позитивных пациентов при поступлении были достоверно выше уровни антител к $\beta 2$ -гликопротеину I IgM и к кардиолипину IgG по сравнению с пациентами с ТГВ ($p = 0,029$ и $p = 0,00039$, соответственно), а в случае сравнения показателей группы COVID-19-позитивных пациентов с пациентами с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями достоверная разница обнаружена только в уровне антител к кардиолипину IgG и составляла 2,4 (1,60; 2,95) U/ml против 1,20 (0,70; 1,90) U/ml с достоверностью $p = 0,015$ (таблица 3).

При сравнении уровня цитокинов на третий день в группах COVID-19-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-19-позитивных пациентов и пациентов с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями обнаружена достоверная разница в отличие от дня поступления (таблица 4).

На третьи сутки с момента поступления содержания SSB в группе COVID-19-позитивных пациентов сни-

зилось по сравнению с таковым у пациентов с ТГВ ($p = 0,015$), в отличие от начала заболевания; уровень VWF остался достоверно более высоким как при сравнении этих групп ($p = 0,005$), так и в случае сравнения показателей группы COVID-19-позитивных пациентов с пациентами с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями ($p = 0,024$; таблица 5).

При сравнении уровня антител к фосфолипидам на третьи сутки заболевания в группе COVID-19-позитивных пациентов и в группе с ТГВ также были достоверные изменения в уровнях антител к $\beta 2$ -гликопротеину I IgM и к антителам к кардиолипину IgG по сравнению с пациентами с ТГВ, а в случае сравнения показателей группы COVID-19-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 $p = 0,002$ (таблица 6).

Как видно из таблицы 7, на седьмые сутки заболевания в группе COVID-19-позитивных пациентов наблюдалось достоверное снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и провоспалительного цитокина ИЛ-6 по сравнению с пациентами с ТГВ ($p = 0,026$ и $p = 0,02$, соответственно), в отличие от 1-х и 3-х суток болезни.

На седьмые сутки заболевания уровень SSB у COVID-19-позитивных пациентов достоверно повысился по сравнению с пациентами с ТГВ почти до уровня первого дня болезни и составил 450,2 пг/мл ($p = 0,0008$), в отличие от третьего дня болезни; изменения в содержании остальных маркеров были не достоверными (таблица 8).

Таблица 3. Уровни антител к фосфолипидам в исследуемых группах (при поступлении)

Показатель, Ме (25 %, 75 %)	COV	ТГВ	COV-ТГВ	p-значение
АТ к $\beta 2$ -гликопротеину I IgG, U/ml	0,90 (0,70; 2,00)	0,84 (0,41; 1,75)	0,87 (0,70; 1,37)	–
АТ к $\beta 2$ -гликопротеину I IgM, U/ml	0,70 (0,34; 2,09)	0,30 (0,05; 0,53)	0,57 (0,40; 0,91)	0,029*
АТ к кардиолипину IgG, U/ml	2,4 (1,60; 2,95)	1,20 (0,90; 1,91)	1,20 (0,70; 1,90)	0,00039* 0,015**
АТ к кардиолипину IgM, U/ml	0,81 (0,55; 0,98)	1,00 (0,46; 1,36)	0,95 (0,70; 1,30)	–

Примечание: * достоверные различия между группой COV и ТГВ; ** достоверные различия между группой COV и группой COV-ТГВ.

Таблица 4. Уровни про- и противовоспалительных цитокинов в исследуемых группах пациентов (3-и сутки)

Показатель, Ме (25 %, 75 %)	COV	ТГВ	COV + ТГВ	p-значение
ИЛ-1- β , пг/мл	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	–
ИЛ-6, пг/мл	5,78 (2,30; 12,70)	2,15 (0,29; 7,25)	2,10 (0,97; 2,40)	0,011**
ФНО- α , пг/мл	1,51 (2,88; 9,70)	0,47 (0,08; 1,52)	1,00 (0,09; 2,47)	0,035*
ИЛ-10, пг/мл	5,82 (0,70; 2,51)	2,28 (1,70; 3,38)	3,03 (2,70; 4,13)	0,015*
γ -интерферон, пг/мл	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	–

Примечание: * достоверные различия между группой COV и группой ТГВ; ** достоверные различия между группой COV и группой COV-ТГВ.

Оригинальные научные публикации

Таблица 5. Уровни аутоантител, лектина и маркеров эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах (3-и сутки)

Показатель, Ме (25 %, 75 %)	COV	ТГВ	COV-ТГВ	p-значение
SSB, пг/мл	365,5 (251,4; 545,3)	616,4 (519,4; 658,4)	386,6 (194,3; 533,7)	0,015*
VWF, нг/мл	84,5 (64,0; 104,7)	44,7 (30,7; 84,2)	55,5 (45,5; 66,7)	0,005* 0,024**
t-PA, нг/мл	11,8 (6,0; 34,6)	17,0 (5,0; 27,3)	11,7 (3,3; 39,7)	–
MBL, нг/мл	19,6 (15,3; 24,1)	13,4 (11,7; 23,0)	15,0 (9,1; 19,2)	–

Примечание: * достоверные различия между группой COV и группой ТГВ, ** достоверные различия между группой COV и группой COV-ТГВ.

Таблица 6. Уровни антител к фосфолипидам в исследуемых группах (3-и сутки)

Показатель, Ме (25 %, 75 %)	COV	ТГВ	COV-ТГВ	p-значение
АТ к β 2-гликопротеину I IgG, U/ml	0,90 (0,60; 2,50)	0,71 (0,47; 1,65)	1,02 (0,83; 1,60)	–
АТ к β 2-гликопротеину I IgM, U/ml	1,11 (0,50; 2,01)	0,44 (0,08; 0,76)	0,82 (0,49; 0,99)	0,030*
АТ к кардиолипину IgG, U/ml	2,50 (1,60; 2,80)	1,19 (1,04; 1,60)	1,30 (1,00; 1,40)	0,005* 0,002**
АТ к кардиолипину IgM, U/ml	0,78 (0,53; 1,27)	0,74 (0,49; 1,09)	0,80 (0,80; 1,00)	–

Примечание: * достоверные различия между группой COV и ТГВ, ** достоверные различия между группой COV и группой COV-ТГВ.

Таблица 7. Уровни про- и противовоспалительных цитокинов в исследуемых группах (7-е сутки)

Показатель, Ме (25 %, 75 %)	COV	ТГВ	p-значение
ИЛ-1- β , пг/мл	0,0 (0,0; 0,13)	0,0 (0,0; 0,13)	–
ИЛ-6, пг/мл	2,8 (0,8; 9,1)	3,6 (1,2; 9,3)	0,020*
ФНО- α , пг/мл	1,08 (0,34; 1,97)	1,18 (0,33; 1,97)	–
ИЛ-10, пг/мл	3,7 (1,97; 6,9)	4,05 (2,20; 7,03)	0,026*
γ -интерферон, пг/мл	0,0 (0,0; 0,00)	0,0 (0,0; 0,00)	–

Примечание: * достоверные различия между группой COV и ТГВ.

Таблица 8. Уровни аутоантител, лектина и маркеров эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах (7-е сутки)

Показатель, Ме (25 %, 75 %)	COV	ТГВ	p-значение
SSB, пг/мл	450,2 (286,2; 681,6)	431,8 (308,2; 596,0)	0,0008*
VWF, нг/мл	68,0 (45,4; 97,0)	66,6 (45,4; 93,0)	–
t-PA, нг/мл	26,2 (10,9; 45,4)	26,9 (9,9; 42,3)	–
MBL, нг/мл	18,4 (13,9; 24,0)	19,0 (14,4; 24,1)	–

Примечание: * достоверные различия между группой COV и ТГВ.

Таблица 9. Уровни антител к фосфолипидам в исследуемых группах (7-е сутки)

Показатель, Ме (25 %, 75 %)	COV	ТГВ	p-значение
АТ к β 2-гликопротеину I IgG, U/ml	0,86 (0,60; 2,62)	0,80 (0,55; 1,35)	–
АТ к β 2-гликопротеину I IgM, U/ml	1,08 (0,49; 2,11)	0,22 (0,03; 0,48)	0,002*
АТ к кардиолипину IgG, U/ml	1,60 (1,25; 2,40)	1,36 (1,00; 1,60)	–
АТ к кардиолипину IgM, U/ml	0,80 (0,53; 1,40)	0,65 (0,45; 1,00)	–

Примечание: * достоверные различия между группой COV и группой ТГВ.

Как видно из таблицы 9, на седьмые сутки заболевания был достоверно выше только уровень антител к β 2-гликопротеину I IgM в группе COVID-19-позитивных пациентов по сравнению с таковым у пациентов с ТГВ ($p = 0,002$).

Обсуждение

Как продемонстрировали результаты проведенного исследования, о высоком риске тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 в день обращения за медицинской помощью свидетельствует содержание в плазме крови VWF 50,6–55,0 нг/мл и АТ к кардиолипину IgG 0,70–1,90 U/ml. Кроме того, о высокой вероятно-

сти наличия или возникновения ТГВ у пациентов с коронавирусной инфекцией на третий день после поступления в стационар указывает уровень интерлейкина-6 в плазме крови 2,30–12,70 пг/мл, VWF 45,5–66,7 нг/мл и АТ к кардиолипину IgG 1,0–1,40 U/ml. Представляется, что разработанные лабораторные критерии стратификации риска тромбоза у пациентов с COVID 19 могут быть использованы в разработке новых методов медицинской профилактики и лечения COVID-19-ассоциированных венозных тромбозомболических осложнений.

Принимая во внимание накопленные на сегодняшний день научные данные, можно предположить, что COVID-19-ассоциированная коагулопатия является со-

четанием слабовыраженного синдрома ДВС и локальной тромботической микроангиопатии, которые оказывают существенное влияние на развитие органной дисфункции у большинства критических пациентов [1]. Коронавирусная инфекция связана со значительной активацией системы фибринолиза посредством урокиназного активатора плазминогена [6]. У инфицированных пациентов с острым тяжелым респираторным коронавирусным синдромом (SARS-CoV-1) отмечается шестикратное увеличение концентрации тканевого активатора плазминогена (t-PA). Индуцированное воспаление повреждение эндотелия сосудов сопровождается массивным высвобождением активаторов плазминогена, чем объясняются высокие концентрации D-димера и продуктов распада фибриногена в сыворотке крови пациентов с тяжелым течением COVID-19 [15, 16].

Наиболее частой причиной тромботической микроангиопатии является патологическое взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой, обусловленное влиянием сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда [12]. Указанные мультимеры высвобождаются из поврежденных эндотелиоцитов и в нормальных условиях расщепляются металлопротеазой ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13). Как было показано, на фоне тяжелых воспалительных процессов и генерализованной инфекции наблюдается вторичный дефицит ADAMTS-13. Вместе с тем, до настоящего времени отсутствуют сведения о содержании ADAMTS-13 у пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией.

Массивное высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, интерферон- γ -индуцируемого белка 10 kD, моноцитарного хемотаксического белка 1, макрофагального белка воспаления 1- α , фактора некроза опухоли- α) приводит к повреждению эндотелия, которое индуцирует тромбоз периферических сосудов [3–5]. Тромбоз магистральных сосудов вероятнее всего ассоциирован с прогрессированием тромботического поражения микроциркуляторного русла (артериол, венул, капилляров), поскольку практически в половине наблюдений после успешной тромбэктомии наступает ранний ре-тромбоз [17]. По мнению других специалистов, предположительной причиной повторных тромботических событий после реваскуляризации может быть более высокая распространенность резистентности к гепарину у «критических» пациентов с COVID-19, а также длительная дисфункция эндотелия и сохранение протромботического статуса [7].

Отличительной особенностью так называемых «COVID-19-тромбов» является наличие в их составе клеток-участников воспаления: полиморфнонуклеаров, Т-лимфоцитов, гистиоцитов, макрофагов и многоядерных гигантских клеток [7, 8]. В стенках тромбированных артерий отмечаются пролиферация эндотелия и миофибробластов, депонирование коллагена и явления ангиогенеза. При этом формирование кровяных сгустков часто наблюдается в просвете здоровых артерий и вен (без признаков атеросклероза и хронической венозной недостаточности), либо в отсутствие значимых окклюзионно-стенотических поражений, что подчеркивает особый протромботический статус пациентов с COVID-19 [17].

В настоящем клиническом исследовании были изучены уровни различных биомаркеров в плазме крови и оценены их достоверные значения в части раннего про-

гнозирования риска тромбоза у пациентов с COVID-19 инфекцией. Из большой панели лабораторных показателей наибольшее прогностическое значение продемонстрировали провоспалительный цитокин интерлейкин-6, маркер эндотелиальной дисфункции VWF и антитела к кардиолипину IgG.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Klok, F. A. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis / F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.] // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 148–150.
2. Bikdeli, B. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up / B. Bikdeli, M. V. Madhavan, D. Jimenez [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75, № 23. – P. 2950–2973.
3. Singh, B. COVID-19 Infection and arterial thrombosis: report of three cases / B. Singh, R. Aly, P. Kaur [et al.] // *Ann Vasc Surg.* – 2021. – Vol. 70. – P. 314–317.
4. Thompson, O. Acute limb ischemia as sole initial manifestation of SARS-CoV-2 infection / O. Thompson, D. Pierce, D. Whang [et al.] // *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 511–513.
5. Veyre, F. Femoral arterial thrombosis in a young adult after nonsevere COVID-19 / F. Veyre, C. Poulain-Veyre, A. Esparcieux [et al.] // *Ann Vasc Surg.* – 2020. – Vol. 69. – P. 85–88.
6. Jose, R. J. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation / R. J. Jose, A. Manuel // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. e46–e47.
7. Ahmed, S. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad / S. Ahmed, O. Zimba, A. Y. Gasparian // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39, № 9. – P. 2529–2543.
8. Varga, Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417–1418.
9. Yaghoobpoor, S. Cardiovascular complications of COVID-19 among pregnant women and their fetuses: a systematic review / S. Yaghoobpoor, M. Fathi, K. Vakili [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11, № 20. – P. 6194.
10. Jiang, F. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / F. Jiang, L. Deng, L. Zhang [et al.] // *J Gen Intern Med.* – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 1545–1549.
11. Li, L. Q. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis / L. Q. Li, T. Huang, Y. Q. Wang [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 6. – P. 577–583.
12. Peyvandi, F. Hemostatic alterations in COVID-19 / F. Peyvandi, A. Artoni, C. Novembrino [et al.] // *Haematologica.* – 2021. – Vol. 106, № 5. – P. 1472–1475.
13. Thachil, J. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / J. Thachil, N. Tang, S. Gando [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 5. – P. 1023–1026.
14. Хрыщанович, В. Я. Международные практические рекомендации по анти тромботической терапии при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) / В. Я. Хрыщанович, Н. Я. Скобелева, Е. В. Нелипович // *Кардиология в Беларуси.* – 2021. – № 3. – С. 453–467. Hryshchanovich, V. Ya. Mezhdunarodnye prakticheskie rekomendacii po antitromboticheskoj terapii pri koronavirusnoj bolezni 2019 (COVID-19) [International practice guidelines for anti-thrombotic therapy in coronavirus disease 2019 (COVID-19)] / V. Ya. Hryshchanovich, N. Ya. Skobeleva, E. V. Nelipovich // *Kardiologiya v Belarusi.* – 2021. – № 3. – S. 453–467 [In Russian].
15. Tang, N. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 844–847.
16. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506.
17. Khryshchanovich, V. Y. Arterial thrombosis and acute limb ischemia as a complication of COVID-19 infection / V. Y. Khryshchanovich, N. A. Rogovoy, E. V. Nelipovich // *Am Surg.* – 2023. – Vol. 89, № 5. – P. 2046–2048.

Поступила 26.01.2026 г.