

КОАГУЛОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Преснякова М.В., Галова Е.А., Соснина Л.Н., Поповичева А.Н., Любавина Н.А., Костина О.В., Кузнецова В.Л., Карякин Н.Н.

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ВЫРАЖЕННОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, 603950, Нижний Новгород, Россия

Нарушения системы гемостаза и воспаление играют ключевую роль в патогенезе новой коронавирусной пневмонии (НКП), обуславливая ее течение и исход. Изучали в динамике состояние системы гемостаза и выраженность острофазного ответа у пациентов с новой коронавирусной пневмонией. У 22 пациентов с НКП определены АЧТВ, протромбиновое время (ПВ), фибриноген (Фг), Д-димеры (Д-д), антитромбин III (АТ III), С-реактивный белок (СРБ), количество тромбоцитов, у 49 больных изучены вязко-эластические свойства кровяного сгустка методом тромбоэластографии (ТЭГ) с коагином. Возраст пациентов варьировал от 40 до 77 лет. Тяжесть заболевания у больных в 100% случаев по данным КТ соответствовала КТ2-КТ3. У 16 больных была диагностирована острая дыхательная недостаточность. Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей. При госпитализации для пациентов с НКП было характерно: повышение концентрации Д-д, СРБ, Фг, удлинение АЧТВ и ПВ, не отличающееся от диапазона нормы активность АТIII и содержание тромбоцитов. Через 10 сут после госпитализации и на фоне проводимой терапии у пациентов с НКП отмечалась положительная динамика в гемостазиологическом профиле и выраженности воспалительной реакции. Показатели тромбоэластографии у пациентов с НКП не отличались от контрольных значений как при госпитализации, так и на 10-е сутки.

Таким образом, у пациентов с новой коронавирусной пневмонией регистрируется повышенная протромботическая активность и выраженный воспалительный ответ. На фоне лечения отмечается положительная динамика как в коагуляционном статусе, так и воспалительной реакции. Для определения диагностических возможностей тромбоэластографии у пациентов НКП необходимы дополнительные исследования.

Ключевые слова: COVID-19; система гемостаза; воспаление; пневмония; ТЭГ.

Для цитирования: Преснякова М.В., Галова Е.А., Соснина Л.Н., Поповичева А.Н., Любавина Н.А., Костина О.В., Кузнецова В.Л., Карякин Н.Н. Нарушения системы гемостаза и выраженность воспалительной реакции у пациентов с новой коронавирусной пневмонией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65 (12): 744-749.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-12-744-749>

Presnyakova M.V., Galova E.A., Sosnina L.N., Popovicheva A.N., Lybavina N.A., Kuznetsova V.L., Karyakin N.N.

DISTURBANCES OF THE HEMOSTASIS SYSTEM AND EXPRESSION OF INFLAMMATORY REACTION IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRAL PNEUMONIA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Disorders of the hemostatic system and inflammation play a key role in the pathogenesis of new coronavirus pneumonia (NCP), determining its course and outcome. To study the dynamics of the state of the hemostasis system and the severity of the acute phase response in patients with new coronavirus pneumonia. We determined APTT, prothrombin time (PT), fibrinogen (F), D-dimers (D-d), antitrombin III (AT III), C-reactive protein (CRP), platelet count in 22 patients. In 49 patients, the viscoelastic properties of a blood clot were studied by thromboelastography (TEG) with koalin. The age of the patients ranged from 40 to 77 years. According to CT, the severity of 100% cases corresponded to CT2-CT3. Acute respiratory failure (ARF) was diagnosed in 16 patients. A control group included 25 apparently healthy subjects. During hospitalization, patients with NCP were characterized by: an increase in the concentration of D-d, CRP, Fg, lengthening of APTT and PT, ATIII activity and platelet count not differing from the normal range. 10 days after hospitalization and against the background of ongoing therapy, patients with NCP showed positive dynamics in the hemostasiological profile and the severity of the inflammatory response. Thromboelastography indices in patients with LCP did not differ from control values both at hospitalization and on day 10. Thus, in patients with novel coronavirus pneumonia, an increased prothrombotic activity and a pronounced inflammatory response are recorded. Against the background of treatment, there is a positive dynamics in both the coagulation status and the inflammatory response. Additional studies are needed to determine the diagnostic capabilities of thromboelastography in patients with NCP.

Key words: COVID-19; hemostatic system; inflammation; pneumonia; TEG.

For correspondence: Presnyakova M.V., Cand. Sci. Biol., Senior Researcher, Laboratory Research Department, University Hospital Department; e-mail: Presnyakova@list.ru

For citation: Presnyakova M.V., Galova E.A., Sosnina L.N., Popovicheva A.N., Lybavina N.A., Kuznetsova V.L., Karyakin N.N. Disturbances of the hemostasis system and expression of inflammatory reaction in patients with new coronaviral pneumonia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65(12): 744-749 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-12-744-749>

Information about authors:

Presnyakova M.V., <http://orcid.org/0000-0002-5845-588X>;
Galova E.A., <http://orcid.org/0000-0002-9574-2933>;
Sosnina L.N., <http://orcid.org/0000-0002-4683-4647>;
Popovicheva A.N., <http://orcid.org/0000-0002-3717-2186>;
Lybavina N.A., <http://orcid.org/0000-0002-8914-8268>;
Kostina O.V., <http://orcid.org/0000-0001-7529-2544>;
Kuznetsova V.L., <http://orcid.org/0000-0002-4146-689X>;
Karyakin N.N., <http://orcid.org/0000-0001-8958-6199>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 17.09.2020
Accepted 06.10.2020

Введение. COVID-19 – острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV), которая может протекать как в легкой/бессимптомной, так и в тяжелой форме, сопровождающейся специфическими осложнениями, вирусной пневмонией, острым респираторным дистресс-синдром, дыхательной недостаточностью с риском смерти [1 – 4].

Патогенетическими звеньями тяжелого течения новой коронавирусной инфекции являются гипериммунная реакция в ответ на вирусную инвазию, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляционный синдром, которые приводят к тяжелым нарушениям гомеостаза, распространенному микрососудистому тромбозу, дыхательной недостаточности и тяжелой полиорганной дисфункции [5].

Цель исследования: изучить в динамике состояние системы гемостаза и выраженность острофазного ответа у пациентов с новой коронавирусной пневмонией.

Материал и методы. Лабораторные исследования были проведены у 49 пациентов с клиническими проявлениями вирусной инфекции и с двусторонней полисегментарной пневмонией (новой коронавирусной пневмонией – НКП), из которых мужчин было 24% (12), женщин – 76% (37), возраст пациентов варьировал от 40 до 77 лет. Диагноз пневмонии был выставлен на основании клинической картины и данных компьютерной томографии (КТ). Тяжесть заболевания у больных в 100% случаев по данным КТ соответствовала КТ2-КТ3. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие.

Показатели системы гемостаза (активированное парциальное частичное), тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), концентрация фибриногена (Фг), Д-димера (Д-д), активность антитромбина III (АТIII) были определены на анализаторе гемоконтроля ACL ELITE Pro (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием стандартных наборов, концентрация С-реактивного белка (СРБ) – на биохимическом анализаторе Indiko (Thermo Fisher Scientific, USA) с использованием оригинальной реагентки, количество тромбоцитов – на автоматическом гематологическом анализаторе «Pentra-60» (Франция). Состояние вязко-эластических свойств кровяного сгустка было изучено согласно стандартной методике на тромбоэластографе ТЭГ 5000 («Haemoscope Corporation», США) [6].

Измерение тромбоэластографических параметров выполнялось на цитратных образцах крови с добавлением активатора коалина (режим ТЭГ – citrated kaolin). Были получены все показатели кинетики свертывания, выдаваемые этой программой, статистическому анализу подверглись показатели ТЭГ: R, K, α , MA, G. Лабораторные исследования проводились при госпитализации (группа 1) и через 10 сут с момента госпитализации (группа 2).

Контрольную группу составили 25 добровольцев, не имеющих очагов воспаления любой локализации и этиологии, сахарного диабета, артериальной и/или венозной недостаточности.

Для проверки статистических гипотез использовали: U-критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, коэффициент корреляции Спирмена. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05. Количественные данные представлены в виде: медианы и первого; третьего квартиля Me (Q1; Q3). Частоты наблюдения приведены в процентах, в скобках указаны абсолютные значения. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica6.0 (StatSoft, Inc.).

Результаты. Анализ проведенных исследований показал, что при госпитализации пациенты с новой коронавирусной пневмонией (НКП) имели изменения системы гемостаза протромботической направленности и выраженную воспалительную реакцию. У 64% (14/22) пациентов отмечалось значительное повышение уровня Д-д (см.таблицу), которое коррелировало с коморбидностью и возрастом пациентов ($r=0,58$, $p=0,005$; $r=0,61$, $p=0,002$) соответственно. Значения хронометрических показателей АЧТВ и ПВ были удлинены по сравнению с контрольной группой. Однако, лишь 13,5% (3/22) пациентов имели удлинение значений данных тестов более чем на 2 с по сравнению с максимумом в контроле (35 с для АЧТВ и 12,1 с для ПВ). Все эти больные имели тяжелые сопутствующие заболевания.

Антикоагулянтный потенциал у данного контингента больных был повышен, о чем свидетельствовала активность основного физиологического антикоагулянта АТIII.

У 86% (19/22) пациентов с НКП отмечалась выраженная острофазная реакция, которая характеризовалась повышением концентрации СРБ и Фг, имеющих между собой высокую степень сопряженности ($r=0,76$; $p=0,0005$).

Количество тромбоцитов у пострадавших хотя и отличалось от контрольной группы, однако находилось в диапазоне физиологической нормы.

Лабораторные показатели пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 в динамике (Ме (Q1;Q3))

| Показатель | Контрольная группа | Группа 1 | Группа 2 |
|---------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|
| Д-димер, нг/мл | 100 [100;200] | 819 [472;1769]* | 344 [217;753]*. ** |
| АЧТВ, с | 28,3 [27,4;30,3] | 30,2 [27,5;33,6] | 33,9 [30,1;37,6]*. ** |
| ПВ, с | 11,6 [11,4;12,0] | 12,9 [12,5;13,5]* | 12,4 [12,0;12,9]* |
| Антитромбин III, % | 91,7 [81,4;106] | 109 [96,1;125]* | 91,1 [85,0;103] ** |
| СРБ, мг/л | 6,00 [6,00;6,00] | 34,5 [16,0;108]* | 12,0 [3,00;17,0] ** |
| Фибриноген, г/л | 2,81[2,56;3,10] | 5,36 [4,34;7,00]* | 4,53 [3,75;5,59]*. ** |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ | 281 [255;310] | 227 [172;316]* | 319 [183;410] ** |
| R, мин | 7,6 [7,2;8,2] | 8,1 [6,0;8,8] | 8,3[6,2;9,6] |
| K, мин | 1,9 [1,7;2,2] | 1,8 [1,3;2,3] | 1,8 [1,4;2,5] |
| α , град | 63,9 [61,4;66,5] | 64,6 [60,2;71,9] | 64,9 [57,6;69,6] |
| МА, мм | 67,6 [65,5;69,4] | 67,9 [60,9;72,4] | 68,4 [64,0;71,3] |
| G, дина/с | 10,4 [9,5;11,3] | 10,6 [7,8;13,1] | 10,8 [8,9;12,4] |

Примечание. n-количество наблюдений, *- различия статистически значимы по анализируемым параметрам между контрольной группой и группами 1 и 2; ** - различия статистически значимы по анализируемым параметрам между группами 1 и 2.

Через 10 суток после госпитализации и на фоне проводимой терапии у пациентов с НКП отмечалась положительная динамика в гемостазиологическом профиле и выраженности воспалительной реакции. Уровень Д-д уменьшился в 2,5 раза по сравнению с 1-ми сутками. Если при госпитализации частота встречаемости показателя, превышающего целевое значение 500 нг/мл в 3-6 раз, составила 32% (8/22), то к 10-м сут она снизилась до 9% (2/22), ($p=0,026$).

На 10 сутки регистрировалось удлинение АЧТВ, что является следствием проводимой антикоагулянтной терапии. На данный срок наблюдения значения ПВ и активности АТIII практически не отличались от таковых в контрольной группе. Интенсивность воспалительного ответа также снижалась к 10 сут и характеризовалась уменьшением концентраций Фг и СРБ по сравнению с 1-ми сутками. Содержание СРБ снизилось почти в 3 раза, а частота встречаемости значений СРБ свыше 45 мг/л (так называемый «бактериальный порог») в этот период уменьшилась в 4 раза по сравнению с первыми сутками и составила 9% (2/22) против 36% (8/22) соответственно ($p=0,026$). Количество пациентов со значениями СРБ в пределах нормы к 10 суткам возросло в 2,6 раза. Аналогичная картина отмечалась и по Фг. При госпитализации было выявлено 86% (19/22) пациентов с гиперфибриногенемией, к 10 суткам их количество снизилось до 54% (12/22) ($p=0,037$). Следует отметить, что гипофибриногенемии (менее 1,5 г/л) не было выявлено ни на одном из сроков наблюдения.

Медиана количества тромбоцитов на 10-е сут не отличалась от таковой в контрольной группе, но превышала ее значение при госпитализации. Следует отметить, что частота встречаемости тромбоцитопении (менее $150 \times 10^9/л$) в оба срока наблюдения была минимальной и составляла 4,5% (1/22) на 1-е сут и 9% (2/22) на 10 сут; тромбоцитоз (более $400 \times 10^9/л$) регистрировали на 10 сут в 2 раза чаще, чем при госпитализации.

Состояние вязкоэластических свойств крови, определяемое методом тромбоэластографии с коагиновым активатором, у пациентов с НКП как при госпитализации, так и к 10 суткам не отличалось от такового в контрольной группе. Проведение корреляционного анализа выявило ассоциативные связи между показателями ТЭГ

(K, α , МА, G) и количеством тромбоцитов ($r=0,53 - 0,63$; $p=0,02-0,007$), а также между МА и Фг ($r=0,49$; $p=0,03$).

Обсуждение. При развитии осложнений COVID-19 гиперкоагуляция является одним из основных патологических состояний, способствующих развитию неблагоприятного исхода. Очевидно, что это нарушение гемостатического статуса отличается от того, которое наблюдается при других видах инфекции, сепсисе или ОРДС. Современные отчеты указывают на клинические проявления как широко распространенного микрососудистого, так и тромбоза крупных сосудов. Накопленные данные подтверждают мнение о том, что гиперкоагуляция SARS-CoV-2 включает уникальный механизм тромбовоспаления, запускаемого вирусной инфекцией, возникающей в легочной сосудистой системе. Кроме того, идентификация биомаркеров тромбоза и тяжелых заболеваний может направлять клиницистов на ранние интервенционные стратегии, а ресурсы здравоохранения – на группу пациентов с высоким риском развития неблагоприятного исхода [7,8].

Одним из современных доступных диагностических маркеров при ассоциированных с COVID-19 нарушениях гемостаза является Д-димер. На сегодняшний день увеличение уровня Д-д рассматривается как одна из наиболее распространенных лабораторных находок, отмеченных у пациентов с COVID-19, которые нуждаются в госпитализации. Трех-четырёх кратное повышение уровня Д-д по сравнению со значениями физиологической нормы является одним из предикторов летального исхода [1]. S. Cui и соавт. [9], изучая частоту развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с НКП, показали возможность использования Д-д в качестве прогностического маркера. В частности, для прогнозирования венозной тромбоэмболии пороговое значение Д-д 1,5 мкг/мл обладало чувствительностью 85%, специфичностью – 88,5%, отрицательным прогностическим значением – 94,7%. По мнению авторов, повышение Д-д является одним из наиболее распространенных лабораторных результатов, отмеченных у пациентов с COVID-19, требующих госпитализации.

Повышение содержания Д-д свидетельствует о гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, что может быть объяснено следующими причинами. Во-первых,

вирусные инфекции обычно сопровождаются агрессивной провоспалительной реакцией и недостаточной эффективностью противовоспалительного ответа. Это может вызвать дисфункцию эндотелиальных клеток и избыточную генерацию тромбина [10]. Во-вторых, гипоксия, обнаруженная при COVID-19, может стимулировать тромбоз не только за счет увеличения вязкости крови, но и за счет сигнального пути, зависящего от фактора транскрипции, вызванного гипоксией [11,12]. В-третьих, такие опасные для жизни пациентов осложнения COVID-19 как сепсис и диссеминированное внутрисосудистое свертывание способствуют развитию коагулопатии [13,14]. В-четвертых, особенно тяжелые пациенты с COVID-19 имеют такие факторы риска гиперкоагуляции или тромбоза как пожилой возраст, длительный постельный режим и инвазивное лечение [15].

Гиперкоагуляционное состояние при НКП также обусловлено и повышенной концентрацией фибриногена – предшественника основного субстрата тромбообразования фибрина. Фибриноген относится к белкам острой фазы воспаления, и его изначально повышенный уровень предопределяется основным заболеванием воспалительной природы, при котором потребление фибриногена при формировании микротромбов компенсируется усилением биосинтеза этого белка под действием продуктов его распада, а с другой стороны нарушением его катаболизма в легких [16,17]. Гиперфибриногенемия в сочетании с тромбинемией и угнетением фибринолиза может быть одной из причин прогрессирования микротромбообразования [18].

Проведенные нами исследования показали, что пациенты с НКП имеют не только повышенную прокоагулянтную активность, но и выраженную воспалительную реакцию. Коагуляция и воспаление – это два филогенетически взаимосвязанных процесса. Различные компоненты системы гемостаза, включая тромбоциты, факторы свертывания крови и тромбин являются хемотаксичными для иммунных клеток, а также сами активируются иммунной системой [19,20].

Высокий уровень тромбинемии во время иммунного ответа на инфекцию приводит к гиперпроизводству провоспалительных цитокинов [21]. Хотя основная функция тромбина заключается в том, чтобы стимулировать образование сгустков путем активации тромбоцитов и превращения фибриногена в фибрин, тромбин также оказывает множественные клеточные эффекты и может дополнительно усиливать воспаление через рецепторы, активируемые протеиназой (PAR), главным образом PAR-1. PAR-1 является основным рецептором тромбина и опосредует тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, а также взаимодействие между коагуляцией, воспалительными и фиброзными реакциями, которые являются важными аспектами патофизиологии фибропролиферативных заболеваний легких, в том числе и COVID-19 [22].

SARS-CoV-2-индуцированное воспаление вызывает активацию эндотелия за счет связывания коронавируса SARS-CoV-2 с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2), рецептором, экспрессируемым эндотелиальными клетками, а также некоторыми другими клетками. Как активация, так и повреждение эндотелия могут стимулировать тельца Вейбеля-Палада к высвобождению фактора фон Виллебранда (VWF) [23], который наряду с фактором активации тромбоцитов, АДФ, тромбоксаном A₂, простаглицлином, оксидом азота относится к группе

ранних тромборегуляторов, так как влияет на процесс тромбообразования еще до образования тромбина [24]. В дополнение к индуцированной вирусом активации эндотелия, процедуры, которым подвергаются критически больные пациенты, такие как интубация трахеи, искусственная вентиляция легких и катетеризация центральных вен, могут вызывать дальнейшее повреждение эндотелия и повышенный риск коагулопатий [25]. SARS-CoV-2 индукция путей воспаления и коагуляции запускает активацию тромбоцитов. Активные тромбоциты, в свою очередь, связывают нейтрофилы, вызывая лейкоцитарные комплексы тромбоцитов и потенциально способствуя образованию NET [26].

Одним из маркеров субклинического системного воспаления, изменение которого ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и микрососудистыми осложнениями является С-реактивный белок. СРБ представляет собой белок плазмы, продуцируемый печенью и индуцируемый различными медиаторами воспаления, такими как IL-6. Несмотря на неспецифичность, этот реагент острой фазы используется клинически в качестве биомаркера при различных воспалительных состояниях. Повышение уровня СРБ связано с увеличением тяжести заболевания [27].

СРБ способен активировать комплемент по «классическому» пути, связываясь с C1q -субъединицей C1-фракции, привлекать в очаг воспаления моноциты, стимулировать транзитоз клетками эндотелия, повышать адгезию и агрегацию тромбоцитов, синтез и экспрессию тканевого фактора эндотелиальными клетками и миоцитами, снижать активность ингибитора пути тканевого фактора, усиливать апоптоз эндотелиоцитов, а также стимулировать образование эндотелиальных микровезикул, составляющих в сосудистом русле пул биоактивных эффекторов, вовлеченных в тромбоз, воспаление, сосудистый тонус и ангиогенез крови [28].

Исследования, посвященные изучению содержания СРБ у пациентов с COVID-19, свидетельствуют о том, что СРБ является информативным показателем, отражающим наличие, тяжесть и исход инфекции COVID-19 [29-31].

По мнению С. Тап и соавт. [32], СРБ является хорошим дополнением к компьютерной томографии при оценке степени поражения легких. По сравнению со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) СРБ является более чувствительным биомаркером при оценке развития заболевания.

Количество тромбоцитов имеет значение для оценки состояния тяжести пациента и является независимым фактором риска смерти от COVID-19 [33]. Как тромбоцитоз, так и тромбоцитопения регистрируются при COVID-19. В настоящее время рассматриваются следующие механизмы развития тромбоцитопении в результате воздействия SARS-CoV-2. Возможно непосредственное инфицирование клеток-предшественников гемопоэза и ингибирование их роста. CD 13 и CD66a экспрессируются на клетках CD34 + костного мозга человека. SARS-CoV-2 может вызывать торможение роста путем связывания с CD13 или CD66a гемопоэтических клеток и стромальных клеток костного мозга, что приводит к аномальному кроветворению и иммунодефициту [34]. Также иммуноопосредованное повреждение гемопоэтических стволовых клеток приводит к дальнейшему развитию тромбоцитопении. Помимо этого, повышенная функциональная активность тромбоцитов,

коагулопатия, характеризующаяся повышением Д-д и Фг, могут способствовать при иммунопатологическом повреждении легких потреблению тромбоцитов и мегакариоцитов [35].

Негативное влияние на состояние пациентов при COVID-19 оказывает и тромбоцитоз. В ретроспективном анализе 30 пациентов, госпитализированных с COVID-19, R.Qi и соавт. [36] показали, что пациенты со значительно более высоким количеством тромбоцитов во время лечения имели более длительную среднюю продолжительность госпитализации. Аналогичным образом, в другом исследовании было показано, что умершие пациенты с COVID-19 имели более высокий средний уровень тромбоцитов при поступлении, чем выжившие [37]. Предполагается, что повышенное количество тромбоцитов может быть индикатором «цитокинового шторма». Различные цитокины, такие как ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-11 могут стимулировать выработку мегакариоцитов, а ИЛ-6 может напрямую стимулировать тромбопоэз [38]. При повреждении эндотелия происходит высвобождение vWF, который взаимодействуя с мегакариоцитами посредством передачи сигналов GPIIb-vWF, увеличивает продукцию тромбоцитов [39] и усиливает мегакариоцитоз в легких [40].

Отсутствие изменений вязко-эластических свойств крови по данным тромбоэластографии с коагином свидетельствует об актуальности вопроса диагностической значимости и информативности данного вида исследования у пациентов с COVID-19.

Анализ данных литературы свидетельствует, что гиперкоагуляция у тяжелых пациентов с COVID-19, находясь в ОРИТ, была обусловлена выраженной гиперфибриногенемией (более 7,0 г/л) и подъемом концентрации Д-д свыше 5,0 мг/л и подтверждена данными как тромбоэластографии, так и тромбоэластометрии [41,42]. Одной из возможных причин разногласий данных исследований с результатами, полученными нами, является то, что мы изучали вязко-эластические свойства крови у пациентов с менее выраженной гиперкоагуляцией и тяжесть состояния пациентов не требовала нахождения в ОРИТ. Кроме того, необходимо учитывать, что метод тромбоэластографии имеет ряд ограничений. К ним относятся невозможность оценки вклада в состояние гемостаза сосудистой стенки и влияние гематокрита на вязко-эластические свойства крови. Прямые эффекты анемии, а не нарушение тромбина и антитромбина, могут объяснить результаты увеличения MA и -angles после гемодилюции. Низкий уровень гематокрита ухудшает кровотечение *in vivo*, но улучшает переменные TEG *in vitro*, поэтому результаты TEG следует интерпретировать с учетом тяжести анемии и гемодилюции [43-46].

Заключение. Таким образом, у пациентов с НКП регистрируется повышенный уровень Д-димера, С-реактивного белка и фибриногена, свидетельствующих о повышенной протромботической активности и выраженной воспалительной реакции. На фоне лечения отмечается снижение содержания Д-д, СРБ и Фг, что отражает положительную динамику в коагуляционном статусе и выраженности воспалительной реакции. Изменений вязко-эластических свойств крови по данным тромбоэластографии с коагином у пациентов с НКП выявлено не было.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-3, 5-16, 19-23, 25-45
см. REFERENCES)

4. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Риццо Д. и др. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 1. *Вестник РАМН*. 2020;75(2):118–28. doi: 10.15690/vramn1335.
17. Преснякова М.В., Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г. Нарушения системы гемостаза в острый период ожоговой болезни. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2005; 3: 44.
18. Чурляев Ю.А., Лычев В.Г., Епифанцева Н.Н. и др. Диагностика и лечение ДВС-синдрома у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Анестезиология и реаниматология*. 1995; 4: 29-32.
24. Зубаиров Д. М., Зубаирова Л. Д. Микровезикулы в крови. Функции и их роль в тромбообразовании: монография. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

REFERENCES

1. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382:1708-1720 doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Heymann D.L., Shindo N. COVID-19: what is next for public health? *Lancet*. 2020; 395 (10224): 542-5. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>.
4. Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Makacariya A.D., Slukhanchuk E.V., Tret'yakova M.V., Ricco D. et al. COVID-19, septic shock and disseminated intravascular coagulation syndrome. Part 1. *Vestnik RAMN*. 2020;75(2):118–28. doi: 10.15690/vramn1335. (in Russian)
5. Klypa T.V., Bychinin M.V., Mandel I.A., Andreichenko S.A., Minets A.I., Kolyshkina N.A. et al. Clinical Characteristics of Patients Admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the Severe Disease. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):XX–XX. doi: 10.17816/clinpract34182.
6. Walsh M., Moore E.E., Moore H., Thomas S., Lune S.V., Zimmer D. et al. Use of viscoelastography in malignancy-associated coagulopathy and thrombosis: a review. *Semin. Thromb. Hemost.* 2019; 45(04):354–72. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688497>.
7. Abou-Ismaïl M.Y., Diamond A., Kapoor S., Arafah Y., Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb. Res.* 2020;194:101-115. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.029.
8. McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020 Jul;2(7):e437-e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
9. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Jun;18(6):1421-1424. doi: 10.1111/jth.14830.
10. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb. Res.* 2017;149:38-44. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007>.
11. Gupta N., Zhao Y.Y., Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb. Res.* 2019; 181:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>.
12. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18:1094-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
13. 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; 18:844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
14. Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E., Thachil J., van der Poll T., Levi M. Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Sci-

- entific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2019; Nov;17(11):1989-1994. doi: 10.1111/jth.14578.
15. Hess K., Grant P.J. Inflammation and thrombosis in diabetes. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 105(Suppl 1):S43-54. doi: 10.1160/THS10-11-0739.
16. Fuller G.M., Otto J.M., Woloski B.M., McGary C.T., Adams M.A. The effects of hepatocyte stimulating factor on fibrinogen biosynthesis in hepatocyte monolayers. *J. Cell Biol.* 1985; Oct;101(4):1481-6. doi: 10.1083/jcb.101.4.1481.
17. Presnyakova M.V., Sidorkina A.N., Sidorkin V.G. Violations of the hemostasis system in the acute period of burn disease. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2005; 3: 44. (in Russian)
18. Churlyayev Yu.A., Lychev V.G., Epifantseva N.N. et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in patients with severe traumatic brain injury. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 1995; 4: 29-32. (in Russian)
19. Thachil J., Agarwal S. Understanding the COVID-19 coagulopathy spectrum. *Anaesthesia.* 2020; Nov;75(11):1432-1436. doi: 10.1111/anae.15141.
20. Conway E.M. Reincarnation of ancient links between coagulation and complement. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13 (Suppl 1): 121-32. doi: 10.1111/jth.12950.
21. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet. Resp. Med.* 2020; Apr 27. (Article (in press). doi:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)).
22. Assinger A. Platelets and infection – an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol.* 2014; Dec 18;5:649. doi: 10.3389/fimmu.2014.00649.
23. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb. Res.* 2020; 190:62. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.014.
24. Zubairov D.M., Zubairova L.D. Microvesicles in blood. Functions and their role in thrombus formation: monograph.[Mikrovezikuly v krovi. Funktsii i ikh rol' v tromboobrazovanii (monografiya). Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)
25. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., Sergentanis T.N., Politou M. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020. doi:10.1002/ajh.25829.
26. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Boreczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020; 217(6). doi:10.1084/jem.20200652.
27. Gong J., Dong H., Xia S.Q., Huang Y.Z., Wang D., Zhao Y. et al. Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv.* 2020.02.25.20025643. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20025643>.
28. Domingueti C.P., Fóscolo R.B., Reis J.S., Campos F.M., Dusse L.M., Carvalho Md. et al. Association of Haemostatic and Inflammatory Biomarkers with Nephropathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Res.* 2016;2016:2315260. doi: 10.1155/2016/2315260.
29. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y. et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Jul 28;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
30. Liu F., Li L., Xu M., Wu J., Luo D., Zhu Y. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.* 2020; Jun;127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
31. Ji W., Bishnu G., Cai Z., Shen X. Analysis Clinical Features of COVID-19 Infection in Secondary Epidemic Area and Report Potential Biomarkers in Evaluation. *medRxiv.* 2020.03.10.20033613; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033613>
32. Tan C., Huang Y., Shi F., Tan K., Ma Q., Chen Y. et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J. Med. Virol.* 2020; 92:856-862. <https://doi.org/10.1002/jmv.2587>
33. Liu Y., Sun W., Guo Y., Chen L., Zhang L., Zhao S., Long D. et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets.* 2020; May 18;31(4):490-496. doi: 10.1080/09537104.2020.1754383.
34. Yang M., Ng M.H., Li C.K. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology.* 2005; 10:101–105. doi:10.1080/10245330400026170.
35. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.0.
36. Qu R., Ling Y., Zhang Y.H.Z., Wei L-Y, Chen X., Li X. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J. Med. Virol.* 2020; Sep;92(9):1533-1541. doi:10.1002/jmv.25767.
37. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8:475 – 481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
38. Behrens K., Alexander W.S. Cytokine control of megakaryopoiesis. *Growth Factors.* 2018; 36(3 – 4):89 – 103. doi:10.1080/08977194.2018.1498487.
39. Yamamoto K., De Waard V., Fearn C., Loskutoff D.J. Tissue distribution and regulation of murine von Willebrand factor gene expression in vivo. *Blood.* 1998;92(8):2791 – 2801.
40. Lefrançais E., Ortiz-Muñoz G., Cadrillier A., Mallavia B., Liu F., Sayah D.M. et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature.* 2017; 544(7648):105 – 109. doi:10.1038/nature21706.
41. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2020 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>.
42. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., Bayshnikova E., Dei Poli M., Resta M. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Jul;18(7):1747-1751. doi: 10.1111/jth.14854.
43. Chitlur M., Sorensen B., Rivard G.E., Young G., Ingerslev J. et al. Standardization of thromboelastography: a report from the TEG-ROTEM working group. *Haemophilia.* 2011 May;17(3):532-7. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02451.x.
44. Brooks A., Guillaumin J., Cooper E., Couto C. Effects of hematocrit and red blood cell-independent viscosity on canine thromboelastographic tracings. *Transfusion.* 2014; 54: 727-34. doi:10.1111/trf.12354.
45. Bolliger D., Seeberger M., Tanaka K. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfus. Med. Rev.* 2012; 26(1): 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2011.07.005>.