

Нарушения гемостаза, тромбозы и тромбоцитопении у больных COVID-19 и пневмонией с осложненным острым почечным повреждением течением заболевания

Н. В. Теплова, Е. М. Евсиков, О. В. Гульбекова, А. Г. Джексембеков, Д. Ю. Далакян

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Тромбоз является одним из наиболее опасных осложнений COVID-19 не только на пике заболевания, но и в отдаленном периоде. За время пандемии вопросы медицинской профилактики тромботических осложнений неоднократно пересматривались, уточнялись и дополнялись, но единственно правильной тактики их предупреждения и лечения пока не существует.

Цель исследования. Определение частоты и характера развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоцитопении у тяжелых больных с COVID-19 и пневмонией, с осложненным острым почечным повреждением течением заболевания, в том числе закончившихся летальным исходом.

Материалы и методы. Данные стационарного лечения и диагностики 216 больных COVID-19 с вирусной пневмонией и признаками острого почечного повреждения (ОПП) по критериям KDIGO 2012. Группа 1. Умершие больные с тяжелым течением COVID-19 и пневмонией, с недостоверными признаками ОПП, 75 (мужчин 19, женщин 56, соотношение 1:2,9, возраст от 29 до 87 лет). ИВЛ у 56 (74,7%). Группа 2. Умершие больные с COVID-19 и пневмонией с достоверными признаками ОПП, 77 (мужчин 34, женщин 43, соотношение 1:1,3, возраст от 41 до 88 лет). ИВЛ у 53 (70,7%). Группа 3. Выздоровевшие пациенты с ОПП или ХБП, 64 (мужчин 41, женщин 23, соотношение 1:0,56, возраст от 43 до 89 лет). ИВЛ у 1 (1,6%). Исследование гемостаза. Активированное частичное тромбопластиновое время по модифицированному методу реакции рекальцификации плазмы по Балуда В.П. и соавт. (1980). Уровень фибриногена в плазме крови этаноловым методом по Breen F., Tullis J. (1982). Концентрация Д-димера в крови методом микролатексной агглютинации с фотометрической регистрацией реакции (иммунотурбидиметрия).

Результаты. У умерших стационарных больных с COVID-19 и пневмонией выявлена высокая, до 46–56 %, частота развития артериальных и венозных тромбозов различной локализации. Тромботическая опасность в значительной мере была связана с повышенным уровнем Д-димера и длительностью его увеличения в крови больных. Тромбоцитопения диагностировалась у 47–58 % больных и являлась значимым фактором риска развития летальных исходов. В случаях выявления у пациентов тромбоцитопении ниже 20 тыс. клеток в мкл оценивали ее характер по шкале 4Ts для выявления синдрома гепарин-ассоциированной тромбоцитопении. У 92–97 % пациентов назначались гепарины, в том числе и такие фракционированные (низкомолекулярные), как эноксапарин, надропарин, дальтепарин и фундапаринукс. Лишь небольшая часть случаев сочетания тромбозов и тромбоцитопении (около 2,3 %) была обусловлена характером проводимой медикаментозной терапии и развитием синдрома гепарин-ассоциированной тромбоцитопении.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой значимости тромботических механизмов с участием Д-димера в патогенезе и исходах заболевания в группах умерших больных с COVID-19, пневмонией и ОПП и о преобладающем значении сосудистых повреждений в активации у них тромботического каскада.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, пневмония, острое почечное повреждение, тромбозы, тромбоцитопения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования работы: бюджет Департамента здравоохранения г. Москвы.

Hemostasis disorders, thrombosis and thrombocytopenia in patients with covid-19 and pneumonia with complicated acute renal injury

N. V. Teplova, E. M. Evsikov, O. V. Gulbekova, A. G. Jacksembekov, D. Yu. Dalakyan

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

«Hemostasis disorders, thrombosis and thrombocytopenia in patients with covid-19 and pneumonia with complicated acute renal injury» Relevance. Thrombosis is one of the most dangerous complications of COVID-19 not only at the peak of the disease, but also in the long term. During the pandemic, the issues of medical prevention of thrombotic complications have been repeatedly reviewed, clarified and supplemented, but the only correct tactics for their prevention and treatment do not yet exist.

The purpose of the study. To determine the frequency and nature of the development of venous and arterial thrombosis and thrombocytopenia in severe patients with COVID-19 and pneumonia, complicated by acute renal damage, the course of the disease, including fatal ones.

Material and methods. Data on inpatient treatment and diagnosis of 216 COVID-19 patients with viral pneumonia and signs of acute renal injury (AKI) according to KDIGO 2012 criteria. Group 1. Deceased patients with severe COVID-19 and pneumonia, with unreliable signs of AKI, 75 (men 19, women 56), ratio 1:2.9. Age from 29 to 87 years. Ventilation in 56 (74.7%) Group 2. Deceased patients with COVID-19 and pneumonia with significant signs of AKI, 77 (men 34, women 43), ratio 1:1.3. Age from 41 to 88 years. Ventilation in 53 (70.7%) Group 3. Recovered patients with AKI or CKD, 64 (men 41, women 23, ratio 1:0.56, age from 43 to 89 years). Ventilation in 1 (1.6%). The study of hemostasis. Activated partial thromboplastin time according to the modified method of plasma recalcification reaction according to Baluda V.P. et al. (1980). The level of fibrinogen in blood plasma by the ethanol method according to Breen F., Tullis J. (1982). The concentration of D-dimer in the blood by microlatex agglutination with photometric registration of the reaction (immunoturbidimetry).

Results. In deceased inpatient patients with Covid-19 and pneumonia, a high incidence of arterial and venous thrombosis of various localization was detected, up to 46–56%. The thrombotic danger was largely associated with an increased level of D-dimer and the duration of its increase in the blood of patients. Thrombocytopenia was diagnosed in 47–58% of patients and was a significant risk factor for the development of fatal

outcomes. In cases of detection of thrombocytopenia in patients below 20 thousand cells in microl., its character was assessed on a 4Ts scale to identify the syndrome of heparin-associated thrombocytopenia. 92–97% of patients were prescribed heparins, including such fractionated (low molecular weight) ones as enoxaparin, nadroparin, dalteparin and fondaparinux. Only a small proportion of cases of combination of thrombosis and thrombocytopenia (about 2.3%) were due to the nature of drug therapy and the development of heparin-associated thrombocytopenia syndrome.

Conclusion. The data obtained indicate the high importance of thrombotic mechanisms involving D-dimer in the pathogenesis and outcomes of the disease in groups of deceased patients with covid-19, pneumonia and AKI and the predominant importance of vascular damage in the activation of the thrombotic cascade in them.

KEYWORDS: COVID-19, pneumonia, acute renal injury, thrombosis, thrombocytopenia.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Source of funding for the work: budget of the Moscow Department of Health.

Актуальность исследования

Инфекция, вызванная коронавирусом-2 с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), предрасполагает к развитию артериального и венозного тромбоза в организме пациентов [1–3]. Тромбоз является одним из наиболее опасных осложнений COVID-19 не только на пике заболевания, но и в отдаленном периоде. За время пандемии вопросы медицинской профилактики тромботических осложнений неоднократно пересматривались, уточнялись и дополнялись, но единственно правильной тактики их предупреждения и лечения пока не существует. Примерно у 20% взрослых пациентов с тяжелым течением заболевания возникали осложнения в виде артериальных и венозных тромбозов [3]. Это связано с наличием факторов риска, к которым исследователи относят возраст старше 55 лет, сопутствующие системные заболевания легких, почек, печени, онкологические заболевания, атеросклероз, сердечную недостаточность, нарушения сердечного ритма, прием оральных контрацептивов, перенесенные ранее эпизоды тромбозов, избыточную массу тела (ИМТ > 30), сахарный диабет, генетически детерминированную тромбофилию, курение и гиподинамию [4, 5]. У детей тромботические осложнения тоже зарегистрированы, но гораздо реже (от 1 до 2% среди пациентов с тяжелой формой COVID-19). Как у взрослых, так и у детей диагностируются случаи артериальных тромбозов, в том числе тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [3]. Однако чаще тромботические осложнения при COVID-19 затрагивают крупные венозные сосуды, такие как подвздошная, нижняя полая, подключичная вены, особенно в месте постановки центрального венозного катетера [2]. Профильные исследования делят вышеупомянутые факторы риска развития флебитов и тромбозов на несколько групп, а именно: причины флебита, относящиеся к пациентам, канюле, назначенной терапии, и другие факторы [2, 5–7].

Высокая частота венозных тромбозов и иммунной тромбоцитопении была выявлена не только у больных COVID-19, но и у пациентов, вакцинированных против ковидной инфекции [8]. С высокой частотой венозных тромбозов протекает также гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). Она является редким заболеванием с тяжелыми осложнениями и высокими показателями смертности. Данная форма тромбоцитопении чаще встречается в венозной, чем в системе артериального кровообращения и редко сопровождается многососудистым тромбозом коронарной артерии [9, 10]. Частота развития ГИТ относительно ниже при лечении низкомолекулярными

гепаринами. Описания случаев венозных тромбозов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в международной литературе ковидного периода практически отсутствуют, несмотря на частое применение этих препаратов, входящих в стандарты антитромботической терапии при COVID-19 [11].

В связи с этими данными целью настоящего исследования явилось определение частоты и характера развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоцитопении у тяжелых больных с COVID-19 и пневмонией, с осложненным острым почечным повреждением течением заболевания, в том числе закончившихся летальным исходом.

Материалы и методы исследования

Всего в исследование было включено 216 больных COVID-19 с вирусной пневмонией (или острыми нарушениями газообмена) код по МКБ-10: U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов); J12.9 Внебольничная пневмония. U07.2 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны). В.34.2. Коронавирусная инфекция неуточненная с признаками патологии почек, в том числе 75 пациентов (группа 1) без наличия достоверных признаков острого почечного повреждения по классификации KDIGO (2012), но с признаками острого нарушения азотистого метаболита и увеличением сывороточной концентрации креатинина и (или) мочевины в сыворотке крови в 1,3–4,9 раза и более, но только в последние сутки жизни, умерших в стационаре, в том числе 19 мужчин и 56 женщин в возрасте от 29 до 87 лет (средний возраст $65,8 \pm 5,9$ года), и 77 пациентов с достоверными признаками острого почечного повреждения (группа 2), с повышением уровня сывороточного креатинина в 1,56–6,64 раза и нарушениями динамики мочевого выведения, в том числе 34 мужчины (возраст 41–85 лет, в среднем $70,1 \pm 7,8$ года) и 43 женщины (возраст от 47 до 88 лет, в среднем $72,5 \pm 7,4$ года), с летальными исходами в стационаре (табл. 1). Группу сравнения (группа 3) составили 64 больных, в том числе 41 мужчина (возраст от 43 до 84 лет, в среднем $66,2 \pm 5,4$ и 23 женщины в возрасте от 53 до 89 лет, в среднем $69,9 \pm 6,8$ года) с COVID-19 и вирусной пневмонией (или острыми нарушениями газообмена), с признаками патологии почек и увеличением сывороточной концентрации

Таблица 1
Количество, пол и возраст обследованных больных в трех группах

Группы исследованных больных	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Достоверность различий
Число больных, мужчин, женщин	П=75 (мужчин 19, женщин 56), соотношение 1:2,9	П=77 (мужчин 34, женщин 43), соотношение 1:1,3	П=64 (мужчин 41, женщин 23), соотношение 1:0,56	
Возраст, мужчины, число больных	65,8±5,9 От 33 до 87 лет, П=19 (25,3%)	70,1±7,8 От 41 до 85 лет, П=34 (44,1%)	66,2±5,4 От 43 до 84 лет, П=41 (64,1%)	н.д.
Возраст, женщины, число больных	66,5±6,2 От 29 до 87 лет, П=56 (74,7%)	72,5±7,4 От 47 до 88 лет, П=43 (55,9%)	69,9±6,8 От 53–89 лет, П=23 (35,9%)	н.д.
Диагноз МКБ-X: U07.1, число больных	П=70 из 75 (93,3%)	П=73 из 77 (94,8%)	П=46 из 50 (92%)	н.д.
Диагноз МКБ-X: U07.2, число больных	П=5 из 75 (6,7%)	П=4 из 77 (5,2%)	П=4 из 50 (8%)	н.д.

креатинина и (или) мочевины в 1,20–2,95 раза, но без достоверных признаков острого почечного повреждения. Все больные были протестированы на SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (RT-PCR). Реакция была положительной у 92–94,8% больных в трех группах, частота подтверждения диагноза существенно и статистически достоверно не различалась в группах (табл. 1).

Методы оценки нарушений функции почек

Диагностика и оценка тяжести ОПП проводилась в соответствии с данными об изменении концентрации креатинина в сыворотке крови и степени снижения диуреза согласно критериям KDIGO 2012. В классификации используется оценка уровней сывороточного креатинина, динамика объема диуреза и выраженность нарушений уродинамики (олигурия, анурия). Сопоставление клинико-биохимических, инструментальных и патоморфологических данных в трех группах больных с COVID-19, пневмонией и изменениями функции почек позволило установить, что признаки нарушений азото- и водовыделительной функции почек в период стационарного лечения и при поступлении диагностировались у большинства пациентов, однако характер этих нарушений существенно отличался в группах. Так, во 2-й группе диагностировались признаки острого почечного повреждения 1–3-й стадий с повышением уровня креатинина в 1,5–6,6 раза, увеличением концентрации мочевины и снижением суточного диуреза во всех 77 случаях (100%), а в 1-й группе – у 75,4% (различие статистически достоверное – на 24,6%; $p<0,03$). Еще у 42,7% из них это была симптоматика ОПП – 0 стадии (с повышением уровня сывороточного креатинина в 1,30–1,49 раза) и без нарушений диуреза. В 1-й группе больных нарушения азотовыделительной функции почек наблюдались в 57 случаях из 75 (75,4%), а повышение концентрации сывороточного креатинина диагностировалось у умерших пациентов только в последние сутки жизни. Частота выявления признаков ОПП при поступлении была примерно сходной в трех анализируемых группах больных и составляла от 12,5% в группе выписанных больных, до 26% – во 2-й группе умерших больных, имеющих достоверные клинические и биохимические признаки ОПП ($p>0,1$; различие недостоверно). Большинство случаев ОПП в группах умерших больных развивалось в период стационарного лечения – до 84% во 2-й группе, отличие от показателя выписанных больных 3-й группы на 82,4% ($p<0,001$; достоверно)

и на 33,8% от показателя в 1-й группе умерших больных ($p<0,01$; достоверно). Тяжесть развившейся ОПП была максимальной во 2-й группе умерших пациентов, так, у 37,7% из них она соответствовала критериям 3-й стадии, что было на 27% больше, чем в 1-й группе ($p<0,02$; достоверно). Не было выявлено случаев ОПП 2-й и 3-й стадии в 3-й группе выписанных больных. Напротив, число случаев легкой ОПП 1-й стадии было максимальным в 1-й группе – 46,7%, что было достоверно выше, чем во 2-й группе, – на 24,6% ($p<0,03$), и в 3-й группе выписанных больных – на 32,7% ($p<0,01$).

Методы исследования показателей гемостаза

Показатели коагулограммы исследовали на автоматическом анализаторе «ACL Elite Top», США. Оценивали следующие показатели: протромбиновое время (ПТВ) по Квику, протромбиновый индекс (ПТИ) и международное нормализованное отношение (МНО) – расчетным способом. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) определяли по модифицированному методу реакции рекальцификации плазмы по Балуда В. П. и соавт. (1980). Уровень фибриногена в плазме крови определяли этаноловым методом по Breen F., Tullis J. (1982). Концентрацию Д-димера в крови исследовали методом микролатексной агглютинации с фотометрической регистрацией реакции (иммунотурбидиметрия). Определяли показатели: международное нормализованное отношение (норма 0,9–1,15), протромбиновое время (норма 10,3–16,6 с), протромбин по Квику (норма 60–130%), тромбиновое время (норма 18–24 с), концентрация фибриноген (норма 2,00–4,00 г/л), активированное частичное тромбопластиновое время (норма 25,4–36,9 с), D-димер (норма 0–250 нг/мл). Исследование было проведено у 216 больных (270 определений).

Результаты исследования и их обсуждение

Частота тромбозов и эмболий в исследованных группах больных с COVID-19 и пневмонией была высокой, составляя от 25% в группе выписанных, выздоровевших больных (3-я группа) до 56% в 1-й группе умерших (табл. 2). Артериальные тромбозы диагностировались наиболее часто у умерших с ОПП во 2-й группе у 32,5% больных, а венозные – в 1-й группе у 33,3% пациентов. Наиболее частой причиной венозных тромбозов была ТЭЛА – у 18,7% больных в 1-й группе и тромбозы вен конечностей у 12% из них. Чаще всего причиной артериальных тромбозов был острый коронарный синдром,

Таблица 2

Характер и частота венозных и артериальных тромбозов и выявленной патологии органов кровообращения по данным клинико-биохимической, инструментальной и патоморфологической диагностики в трех группах больных

Группы больных	Группа 1 Умершие пациенты с COVID-19 без ОПП, П=75	Группа 2 Умершие пациенты с COVID-19 с ОПП, П=77	Группа 3 Пациенты с COVID-19, выписанные из стационара, П=64	Различие в %, достоверность (p1-2; p1-3; p1-3)
Характер и частота заболеваний системы органов кровообращения	П=42 (56%)	П=36 (46,7%)	П=16 (25%)	p1-2<0,05 p2-3<0,03
ТЭЛА	П=14 (18,7%)	П=3 (3,9%)	П=3 (4,7%)	Нд
Геморрагический инфаркт легкого	П=2 (2,7%)	П=2 (1,5%)	П=0	p1-2 нд
Венозный тромбоз сосудов конечностей:	П=9 (12%)	П=6 (7,8%)	П=5 (7,8%)	Нд
Тромбоз ЛЖ	П=3 (4%)	П=0	П=0	Нд
Острый инфаркт миокарда	П=3 (4%)	П=9 (11,7%)	П=0	P1-2 нд
Коронарное стентирование и ТЛАП при остром коронарном тромбозе	П=5 (6,7%)	П=6 (7,8%)	П=5 (7,8%)	Нд
Тромбоз брюшной аорты	П=0	П=2 (2,6%)	П=0	–
Транзиторная ишемическая атака (ТИА)	П=0	П=0	П=3 (4,7%)	–
Тромбэктомия, аспирация тромба из мозговых артерий	П=0	П=2 (2,6%)	П=0	–
ОНМК	П=6 (8%)	П=3 (3,9%)	П=0	P1-2 нд
Острый тромбоз артерий нижних конечностей	П=0	П=3 (3,9%)	П=0	–
Всего заболеваний с тромбозами артерий	П=17 (22,7%)	П=25 (32,5%)	П=8 (12,5%)	P1-2 нд p1-3 нд p2-3<0,05
Всего заболеваний с венозными тромбозами	П=25 (33,3%)	П=11 (14,3%)	П=8 (12,5%)	P1-2<0,05 p1-3<0,03 p2-3 нд

Обозначения: Нд – недостоверное различие показателей в трех группах; нд – недостоверное различие между показателями в двух группах; «–» – отсутствуют данные для сравнения достоверности показателей. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТЛАП – транслюминальная ангиопластика; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

завершившийся формированием некроза у 11,7 % больных 2-й группы или купированный при стентировании тромбированной артерии и проведении транслюминальной ангиопластики (ТЛАП) с реваскуляризацией у 7,8 % больных во 2-й и 3-й группах.

Сопоставляя полученную статистику частоты тромбозов с литературными данными, можно отметить, что она была у больных с COVID-19 и ОПП значительно выше приводимой авторами публикаций. Так, примерно у 20 % взрослых пациентов с тяжелым течением заболевания возникали осложнения в виде артериальных и венозных тромбозов, по данным Н. В. Воронко и В. В. Дмитриева [3]. При этом, по данным ряда авторов, увеличилось количество венозных инфарктов головного мозга [12]. По данным метаанализа, проведенного сотрудниками медицинского колледжа Университета Йонсей (Сеул, Корея), частота общего венозного тромбоза после вакцинации ChAdOx1 nCoV-19 составила 28 на 100 000 введенных доз. Из 664 пациентов, включенных в количественный анализ церебрального венозного тромбоза (ЦВТ), тромбоз глубоких вен (ТГВ) / тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз спланхических вен имели место у 54, 36 и 19 % пациентов с вакцинацией от ковида соответственно. Внутричерепное кровоизлияние и экстракраниальный тромбоз развились у 47 и 33 % всех пациентов с ЦВТ [8].

Из проведенного сопоставления можно сделать вывод, что даже назначаемая согласно имеющемуся стандарту лечения превентивная антикоагулянтная терапия очень часто не позволяет предупреждать различные формы венозных и артериальных тромбозов.

В нашем исследовании антитромботическая терапия проводилась у большинства больных в трех группах, 92–97 % пациентов назначали гепарины, в том числе и такие фракционированные (низкомолекулярные), как эноксапарин, надропарин, дальтепарин и фондапаринукс, согласно имеющемуся Федеральному стандарту [11]. Анализ использования для лечения больных COVID-19 и пневмоний водорастворимых форм антикоагулянтов, в основном фракционированных гепаринов, позволил отметить негативную связь между назначением как гепарина, так и низкомолекулярного препарата – эноксапарина – с показателями выживаемости больных в группе с признаками ОПП. Так, во 2-й группе умерших больных с ОПП лечение гепарином, как в средних, так и высоких дозировках, применялось достоверно чаще, в среднем на 18,2 %, чем в 3-й группе выписанных больных, различие достоверно ($p_{2-3}<0,05$) (табл. 3). Такая же закономерность была отмечена и при назначении фракционированного гепарина – эноксапарина, чаще применяемого в дозировках 4–12 ед. в сутки. Препарат достоверно чаще назначался больным 2-й группы по сравнению с группой выписанных больных, в среднем на 22,3 % (достоверно; $p<0,03$). Напротив, применение фракционированного препарата фондапаринукса имело связь с вероятностью снижения риска развития ОПП. Так, в 1-й группе умерших больных частота приема фондапаринукса была достоверно выше, чем во 2-й группе умерших больных с ОПП, в среднем на 24,9 % (различие достоверно; $p_{1-2}<0,03$).

Таблица 3
Частота терапии гепаринами в трех группах пациентов с COVID-19 и пневмонией

Виды препаратов, дозы	Группы больных			Различие в%, достоверность (p1-2; p1-3; p1-3) НД НД
	Группа 1 Умершие пациенты с COVID-19 без ОПП. П=73 из 75 (97,3%). Без препаратов, n=2 (2,7%)	Группа 2 Умершие пациенты с COVID-19 с ОПП. П=75 из 77 (97,4%). Без препаратов, n=2 (2,6%)	Группа 3 Пациенты с COVID-19 с ОПП и ХБП, Выписанные. П=59 из 64 (92,2%). Без препаратов n=5 (7,8%)	
1. Гепарин Доза 5–20 тыс. ед/сут Доза 25–100 тыс. ед/сут	П=13 из 73 (17,8%) П=3 (23,1%) П=10 (76,9%)	П=20 из 75 (26,7%) П=9 (45%) П=11 (55%)	П=5 из 59 (8,5%) П=3 П=2	p1-2 НД p1-3 НД p2-3<0,05 p1-2<0,03 p1-2<0,03
2. Надропарин (2850 МЕ) Доза 2850–3800 МЕ/сут Доза 5700 МЕ/сут	П=1 (1,4%) П=0 П=1	П=1 (1,3%) П=1 П=0	П=11 (17,2%) П=9 (81,8%) П=2 (18,2%)	p1-2 НД p1-3>0,1 p2-3>0,1 – –
3. Фондапаринукс (2,5 мг/0,5 мл) Доза 2,5 мг/сут Доза 5 мг/сут	П=24 (32,9%) П=19 (79,2%) П=5 (20,8%)	П=6 (8%) П=3 П=3	П=0 П=0 П=0	P1-2<0,03 – –
4. Эноксапарин Доза 4–12 ед/сут Доза 16–24 ед/сут	П=67 (91,8%) П=49 (73,1%) П=18 (26,9%)	П=73 (97,3%) П=56 (76,7%) n=17 (23,3%)	П=48 (75%) П=26 (72,2%) П=13 (27,1%)	P1-2 НД P1-3>0,05 P2-3<0,03 НД НД
5. Дальтепарин Доза 2,5–5 ед Доза 10–16 ед	П=0 П=0 П=0	П=0 П=0 П=0	П=7 (10,9%) П=4 П=3	НД – –

Таблица 4
Число тромбоцитов в периферической крови в трех группах госпитализированных больных COVID-19 и пневмонией и их изменение за период стационарного лечения

Число тромбоцитов в крови. Норма 150–450 тыс. в мкл. Показатели	Группы больных			Различие в%, достоверность (p1-2; p1-3; p1-3)
	Группа 1 Пациентов, П=50 Исследований n=92	Группа 2 Пациентов, П=50 Исследований n=98	Группа 3 Пациентов, П=50 Исследований n=95	
1. Средние максимальные значения числа тромбоцитов и пределы колебаний (тыс. в мкл)	244±136 (64–720 тыс. в мкл)	239±85 (86–456 тыс. в мкл)	268±103 (111–584 тыс. в мкл)	НД
2. Средние минимальные значения (тыс. в мкл)	157±95 (40–516 тыс. в мкл)	140±76 (43–328 тыс. в мкл)	194±70 (63–366 тыс. в мкл)	НД
3. Нормальные значения (% от общего)	40 из 70 (57,2%)	42 из 74 (56,8%)	41 из 53 (77,3%)	p1-3<0,03 p2-3<0,03
5. Высокие значения	4 из 70 (5,7%)	1 из 74 (1,3%)	3 из 53 (5,7%)	НД
6. Низкие значения	26 из 70 (37,1%)	31 из 74 (41,9%)	9 из 53 (17,0%)	p1-3<0,03 p2-3<0,03
7. Нет данных	П=0	П=0	П=1 из 50 (2%)	–
8. Динамика в стационаре, число исследованных	П=50	П=50	П=48	–
8а. Без динамики	8 из 51 (15,7%)	9 из 50 (18%)	11 из 48 (22,9%)	НД
8б. Снижение	24 из 51 (47,0%)	29 из 50 (58%)	11 из 48 (22,9%)	p1-3<0,03 P2-3<0,01
8в. Увеличение	19 из 51 (37,3%)	12 из 50 (24%)	26 из 48 (54,2%)	p1-3>0,05 p2-3<0,01
8 г. Нет сведений	П=0	П=0	П=1 из 49 (2,04%)	–
8д. Без исследований	П=0	П=0	П=1 из 50 (2%)	–
9. Число случаев с различными значениями числа тромбоцитов (совокупность исследований)	П=92 От 40 до 729 тыс. в мкл	п=98 От 56 до 456 тыс. в мкл	П=95 От 63 до 584 тыс. в мкл	–
9а. 1-я треть всей совокупности	74 из 92 (80,5%) От 40 до 267 тыс. в мкл	43 из 98 (43,9%). От 7 до 157 тыс. в мкл	58 из 95 (61%). От 63 до 237 тыс. в мкл	p1-2<0,01 p1-3<0,05 p2-3<0,05
9б. 2-я треть	14 из 92 (15,9%). От 268 до 495 тыс. в мкл	44 из 98 (44,9%). От 158 до 308 тыс. в мкл	33 из 95 (34,8%). От 238 до 412 тыс. в мкл	p1-2<0,02 p1-3<0,05
9в. 3-я треть	4 из 92 (4,3%). От 496 до 720 тыс. в мкл	11 из 98 (11,2%) От 309 до 456 тыс. в мкл	4 из 95 (4,2%). От 413 до 584 тыс. в мкл	НД

Выявленная в работе связь между ухудшением жизненного прогноза и проводимой терапией гепаринами у части больных с COVID-19 и пневмонией, а также частое развитие тромбоцитопении дало основание для диагностики синдрома гепарин-индуцированной тромбоцитопении. По данным литературы, ГИТ представляет собой иммуноопосредованный побочный эффект от применения нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, который приводит к тромбоцитопении и потенциально катастрофическому тромбозу. ГИТ возникает из-за выработки антител, активирующих тромбоцит против муль-тимолекулярных комплексов тромбоцитарного фактора 4 и гепарина [10, 13]. Учитывая тяжесть развивающейся тромбоцитопении и тип гепарина, используемого у госпитализированных пациентов, рекомендуется рассчитывать балл 4Ts для выявления пациентов с повышенной вероятностью развития синдрома и направления дальнейшего обследования. Пациентам со средней или высокой вероятностью оценки 4Ts рекомендуется проведение иммуноанализа для подтверждения или опровержения диагноза ГИТ. Отказ от приема гепарина и начало негепариновой антикоагулянтной терапии являются основой лечения синдрома [10]. Система оценки 4Ts для диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении состоит из четырех критериев, каждый из которых оценивается в 0, 1 или 2 балла. Первым из критериев тромбоцитопении является снижение количества тромбоцитов на 30–50 % или ниже значение тромбоцитов $10-19 \times 10^9/\text{л}$.

В нашем исследовании таким критериям ГИТ по системе оценки 4Ts из 216 пациентов соответствовали данные 5 больных (2,3 %), у которых в стационаре минимальные значения числа тромбоцитов снизились от 7 до 18 тыс. в мкл, а средний бал составил 4,7 по шкале 4Ts. У всех 5 были диагностированы и признаки тромбозов. У одного больного развился коронарный тромбоз, а у 4 была симптоматика венозного тромбоза, а именно: ТЭЛА (1 пациент) и флебит глубоких вен голени у 3: острый флебит с тромбозом вен нижних (2 пациента) и верхних (1 пациент) конечностей. Развитие ГИТ и усугубление тромбоцитопении наблюдалось при терапии нефракционированным гепарином (2 случая), эноксапаринном (2 случая) и надропаринном (1 случай). Все случаи относились

только к больным 2-й группы умерших и имевших признаки ОПП (табл. 4). Прогрессирующее снижение числа тромбоцитов за период лечения чаще всего также наблюдалось у больных 2-й группы – в 58 % случаев, что было в 2,53 раза чаще, чем в группе выздоровевших от пневмонии. За период наблюдения гепарины были отменены у всех 5 больных с верифицированным синдромом ГИТ с заменой на пероральные антикоагулянты. Тем самым нами была верифицирована связь между развитием синдрома гепарин-индуцированной тромбоцитопении у больных с COVID-19 и пневмонией, получавших эту антикоагулянтную терапию, в случаях с одновременным развитием в стационаре острого почечного повреждения.

По данным диагностики, проведенной до настоящей госпитализации, было выявлено 17 случаев глубокой тромбоцитопении у 216 пациентов (7,8 %) с числом тромбоцитов от 21 до 80 тыс. в мкл (табл. 5). Анализ применения пероральных антикоагулянтов и антиагрегантов, влияющих на свертываемость крови, у больных COVID-19 и пневмонией в трех выделенных группах позволил подтвердить возможное негативное влияние на выживаемость пациентов от применения средних доз препарата аспирин (табл. 6). При этом не было отмечено признаков возможного влияния других 3 препаратов из этого перечня – апиксабана, ривароксабана и клопидогрела – на риск развития ОПП и показатели выживаемости пациентов.

В имеющейся литературе о результатах применения НПВС данных об использовании аспирина у больных с COVID-19 и о негативном влиянии препарата на выживаемость пациентов мы не нашли.

Негативной стороной проводимой у больных COVID-19 и пневмонией антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в сочетании с тромбоцитопенией могли быть геморрагические осложнения. В работе нами была проанализирована частота развития у пациентов операционных и верифицированных кровотечений с кровопотерей в объеме 150–500 мл/сутки (табл. 7). Максимальным было среднее значение частоты кровотечений в 1-й – 29,3 % и 2-й группах умерших больных с ОПП – 24,7 %, а наименьшим в 3-й группе выписанных больных – 9,4 %, различие между группами 1 и 3 было достоверным ($p_{1-3} < 0,03$). Терапия гемостатическими

Таблица 5
Характер и частота выявленной патологии органов кроветворения в трех группах больных по данным исследования до госпитализации в стационар

Заболевания системы органов кроветворения	Группы больных			Различие в%, достоверность (p_{1-2} ; p_{1-3} ; p_{2-3})
	Группа 1 Умершие пациенты с COVID-19 без ОПП, $N=75$	Группа 2 Умершие пациенты с COVID-19 с ОПП, $N=77$	Группа 3 Пациенты с COVID-19, выписанные из стационара, $N=64$	
Частота заболеваний системы органов кроветворения до настоящей госпитализации	$N=21$ (28%)	$N=37$ (48%)	$N=9$ (14,1 %)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$
Анемия: легкая средней тяжести	$N=20$ (26,7%) $N=14$ (70%) $n=6$ (30%)	$N=26$ (33,8%) $N=18$ (69,2%) $N=8$ (30,8%)	$N=9$ (14,1 %) $N=6$ (66,7%) $N=3$ (33,3%)	$P_{2-3} < 0,05$ н.д. н.д.
Тромбоцитопения: 21–80 тыс. 81–134 тыс.	$N=8$ (10,7%) $N=5$ (62,5%) $N=3$ (37,5%)	$N=11$ (14,3%) $N=8$ (72,7%) $N=3$ (27,3%)	$N=10$ (15,6%) $N=4$ (40%) $N=6$ (60%)	Н.д.
В-клеточный лимфолейкоз 1–2 ст.	$N=0$	$N=1$ (1,3%)	$N=0$	-

Таблица 6
Примененные в лечении больных COVID-19 и пневмонией антикоагулянты и антиагреганты per os (в табл.)

Препараты, дозы	Группы больных			Достоверность различий (p1-2; p1-3; p1-3) p1-2 на P1-3<0,03 P2-3<0,02 p1-2 на P1-3<0,03 P2-3<0,02
	Группа 1 Умершие пациенты с COVID-19 без ОПП, получавшие препараты, П=36 из 75 (48%). Без препаратов п=39 (52%)	Группа 2 Умершие пациенты с COVID-19 с ОПП, получавшие препараты, П=37 из 77 (48%). Без препаратов 40 (52%)	Группа 3 Пациенты с COVID-19, с ОПП и ХБП, выписанные, получавшие препараты, П=14 из 64 (21,8%). Без препаратов п=50 (78,2%)	
1. Аспирин Доза 100 мг/с Доза 125 мг/с Доза 250 мг/с	П=24 из 75 (32%) П=2 (8,3%) П=22 (91,7%) П=0	П=26 из 77 (33,7%) П=3 (11,5%) П=20 (77%) П=3 (11,5%)	П=7 из 64 (10,9%) П=3 П=4 П=0	P1-2 на P1-3<0,03 P2-3<0,03 на на —
2. Аписабан Доза 5 мг/с Доза 10–20 мг/с	П=3 (4%) П=0 П=3	П=11 (14,3%) П=7 П=4	П=6 (9,4%) П=6 П=0	на — —
3. Клопидогрел Доза 75 мг/с Доза 600 мг/с	П=5 (6,7%) П=5 П=0	П=6 (7,8%) П=2 П=4	П=2 (3,1%) П=2 П=0	на — —
4. Ривароксабан Доза 15 мг/сут Доза 20–30 мг/сут	П=6 (8%) П=2 П=4	П=6 (7,8%) П=6 П=0	П=2 (3,1%) П=0 П=2	на — —
5. Варфарин (2,5 мг в табл.) Доза 1,75 мг/сут	П=0 П=0	П=0 П=0	П=2(3,1%) П=2	на —

Таблица 7
Частота кровотечений различной органной локализации при лечении в стационаре пациентов с COVID-19 и пневмонией в трех группах

Заболевания с кровопотерей в стационаре	Группы больных			Различия в %, достоверность (p1-2; p1-3; p1-3)
	Группа 1. Умершие пациенты с COVID-19 без ОПП, П=75	Группа 2 Умершие пациенты с COVID-19 с ОПП, П=77	Группа 3 Пациенты с COVID-19, выписанные из стационара, П=64	
Желудочно-кишечное кровотечение	П=2 (2,7%)	П=3 (3,9%)	П=1 (1,6%)	на
Эрозивный колит	П=2 (2,7%)	П=0	П=0	—
Эрозивный гастрит, гастродуоденит	П=12 (16%)	П=11 (14,3%)	П=1 (1,6%)	на
Миома матки, кровотечение, гистерэктомия	П=6 (8%)	П=5 (6,5%)	П=4 (6,2%)	на
Всего случаев с кровопотерей	22 (29,3%)	19 (24,7%)	6 (9,4%)	P1-2 на P1-3<0,05

Таблица 8
Использованные при лечении больных COVID-19 и пневмонией в трех сравниваемых группах препараты гемостатической терапии

Группы препаратов (частота применения в %)	Группы больных			Различия в %, достоверность (p1-2; p1-3; p1-3)
	Группа 1 Умершие больные без доказанной ОПП, П=75	Группа 2 Умершие больные с критериями ОПП, П=77	Группа 3 Выписанные больные с ОПП или ХБП, П=64	
Гемостатики, всего препаратов	П=6 из 75 (8%)	П=10 из 77 (13%)	П=2 из 64 (3,1%)	на
1. Менадион (викасол) 10 мг/мл Доза 10–20 мг/сут Доза 30 мг/сут	П=3 из 75 (4%) П=3 П=0	П=0 П=0 П=0	П=1 из 64 (1,6%) П=0 П=1	на — —
2. Транексам (250 мг табл.) Доза 500 мг/сут	П=0 П=0	П=5 из 77 (6,5%) П=5	П=0 П=0	—
3. Этамзилат (125 мг/мл – 2,0 ампл.) Доза 750 мг/сут	П=3 из 75 (4%) П=3	П=5 из 77 (6,5%) П=5	П=1 из 64 (1,6%) П=1	на

препаратами чаще всего использовалась во 2-й группе умерших с ОПП – у 13 % пациентов, реже всего в 3-й группе – у 3,1 %, различие недостоверное (табл. 8).

В данном исследовании нами были также проанализированы исходные показатели гемостаза в трех группах пациентов и их динамика в процессе стационарного лечения. Оценивая характер изменений фаз каскада свертывания крови в исследуемых группах больных, мы отметили,

что показатель АЧТВ, отражающий фазу образования кровяного тромбoplastина, был самым высоким в 1-й группе умерших пациентов, не имевших достоверных признаков ОПП, превышая средние максимальные значения пациентов 3-й группы на 35,1 %, различие достоверно ($p<0,01$) (табл. 9). Средний максимальный показатель во 2-й группе также на 25,4 % превышал показатель 3-й группы (достоверно; $p<0,02$). Из этих данных можно

Таблица 9

Частота изменения показателя «активированное частичное тромбопластиновое время» (АЧТВ) в трех группах больных COVID-19 и пневмонией за период стационарного лечения

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) Норма 22–31 с Показатели	Группа 1 Пациентов, n=50 Исследований, n=119	Группа 2 Пациентов, n=50 Исследований, n=107	Группа 3 Пациентов, n=50 Исследований, n=44	Достоверность различий
1. Средние максимальные значения АЧТВ крови (с) и пределы колебаний	51,5±38,5 (20,2–200 с)	44,8±35,8 (19,1–200 с)	33,4±12,8 (19,6–94,2 с)	Нд
2. Средние минимальные значения (с)	33,1±23,3 (19,8–134 с)	28,8±7,15 (18,3–63,2 с)	28,6±5,52 (18,9–40,9 с)	Нд
3. Нормальные значения (% от общего)	36 из 69 (52,2%)	34 из 66 (51,6%)	28 из 45 (62,3%)	Нд
5. Высокие значения	25 из 69 (36,2%)	30 из 66 (45,4%)	15 из 45 (33,3%)	Нд
6. Низкие значения	8 из 69 (11,6%)	2 из 66 (3%)	2 из 45 (4,4%)	Нд
7. Нет данных	4 из 50 (8%)	3 из 50 (6%)	13 из 50 (26%)	p1–3<0,05 p2–3<0,05
8. Динамика в стационаре	П=38	П=40	П=18	
8а. Без динамики	6 из 38 (15,8%)	18 из 40 (45%)	2 из 18 (11,1%)	p1–2<0,01 p2–3<0,01
8б. Снижение	13 из 38 (34,2%)	7 из 40 (17,5%)	11 из 18 (61,1%)	p1–2>0,05 p1–3<0,02 p1–3<0,001
8в. Увеличение	19 из 38 (50%)	15 из 40 (37,5%)	5 из 18 (27,2%)	p1–3<0,03
8 г. Нет сведений	11 из 50 (22%)	7 из 50 (14%)	19 из 37 (51,3%)	p1–3<0,05 p2–3<0,01
8д. Без исследований	4 из 50 (8%)	3 из 50 (6%)	13 из 50 (26%)	p1–3<0,05 p2–3<0,05

сделать заключение, что у умерших больных этих двух групп наблюдались в период стационарного лечения лабораторные признаки гипокоагуляции, связанные с подавлением образования тромбопластина, вероятно, медикаментозно обусловленные, так как 92–97 % из них получали терапию различными видами гепаринов (и 75 % больных 3-й группы). В начальный период стационарного лечения различия в уровне АЧТВ в группах были менее выраженными и недостоверными, что отражало средние минимальные значения АЧТВ (табл. 9). За период лечения в стационаре наиболее частое увеличение показателя наблюдалось также в 1-й группе – у половины больных, отличие от 3-й группы достоверное – на 22,8 % ($p<0,03$), а снижение – в 3-й группе (у 61,1 % больных), различие достоверно и по сравнению с показателем 1-й на 26,9 % ($p<0,02$) и 2-й группы – на 43,6 % ($p<0,001$). Эти данные свидетельствуют о том, что гипокоагуляция со снижением АЧТВ имела более продолжительный характер в группах умерших больных, при этом и терапия гепаринами у умерших больных имела в среднем более длительный период, чем в группе выздоровевших пациентов.

В период разгара инфекции и, соответственно, максимального числа выполненных исследований по изучению ее патогенеза было проведено лишь немного работ такого плана. В проведенном московскими педиатрами в 2021 г. у детей в остром периоде коронавирусной инфекции клинико-лабораторном исследовании были отмечены такие изменения гемостаза, как незначительное увеличение протромбинового времени, рост концентрации фибриногена на фоне повышения D-димеров и признаки частой тромбоцитопении. У всех пациентов, независимо от степени тяжести инфекции, был выявлен преимущественный рост активности и содержания фактора Виллебранда (ФВ) на фоне повышения активности восьмого фактора

свертывания крови (FVIII). По мнению авторов, эти три показателя отражали степень повреждения сосудистой стенки и риск развития тромботических осложнений с учетом клинической ситуации [3].

Комментируя полученные исследователями данные следует отметить, что фактор Виллебранда – сложный белок, синтезируемый клетками эндотелия (внутренней стенки сосудов), который при их повреждении обеспечивает прикрепление тромбоцитов к стенке сосуда, агрегацию (склеивание между собой) и освобождение в кровяной ток VIII фактора свертывания крови или антигемофильного фактора (АГФ) – гликопротеида, участвующего в 1-й фазе свертывания крови и взаимодействии факторов свертывания IX и X. Конечным итогом этой фазы каскада становится превращение протромбина в тромбин (2-я фаза свертывания) [14–16].

В нашем исследовании при оценке основных показателей, характеризующих 2-ю фазу свертывания крови, было отмечено, что время образования тромбина из протромбиназы – протромбиновое время и показатель «международное нормализованное отношение» мало отличались в трех исследуемых группах по средним значениям как в начальный период госпитализации, так и в исходе стационарного периода. Высокие средние значения ПВ чаще выявлялись во 2-й группе больных – в 75,9 % случаев, что было достоверно чаще, чем в 3-й группе, на 24,6 % (достоверное отличие; $p<0,03$), и в 1-й группе, на 18,5 % ($p<0,05$) (табл. 10). Нормальные значения показателя выявлялись во 2-й группе достоверно реже, чем в 3-й и 1-й группах, на 24,6 и 18,5 % соответственно. За период стационарного лечения снижение ПВ чаще наблюдалось у больных в 3-й группе – у 41,7 % больных, что было достоверно чаще, чем у больных в 1-й группе, в среднем на 21 % ($p<0,03$). Аналогично

Таблица 10

Частота изменений показателей «протромбиновое время» (ПВ). «международное нормализованное отношение» (МНО) и «тромбиновое время» (ТВ) в трех группах больных COVID-19 и пневмонией при поступлении и за период стационарного лечения

Протромбиновое время (ПВ). Норма 9–12 с Показатели	Группы больных			Достоверность различий
	Группа 1 Число пациентов, П=50, исследований, П=91	Группа 2 Число пациентов, П=50, исследований, П=95	Группа 3 Число пациентов, П=50, исследований, П=44	
1. Средние максимальные значения ПВ крови (с), пределы колебаний	15,8±5,6 (11,0–31,0 с)	16,2±7,1 (10,5–53,6 с)	15,0±7,0 (11,4–50,6 с)	Нд
2. Средние минимальные значения (с), пределы колебаний	12,9±2,1 (10,1–23,3 с)	13,2±1,8 (11,1–18,1)	13,5±3,5 (10,8–30,2 с)	Нд
3. Нормальные значения, частота случаев (% от общего)	26 из 61 (42,6%)	13 из 54 (24,1%)	19 из 39 (48,7%)	p1–2<0,05 p1–3 нд p2–3<0,03
5. Высокие значения	35 из 61 (57,4%)	41 из 54 (75,9%)	20 из 39 (51,3%)	p1–2<0,05 p2–3<0,03 p1–3 нд
6. Низкие значения	П=0	П=0	П=0	–
7. Нет данных	1 из 50 (2%)	3 из 50 (6%)	17 из 50 (34%)	p1–2 нд p1–3<0,01 p2–3<0,02
8. Динамика в стационаре, число исследований	П=34	П=33	П=12	–
8а. Без динамики, число случаев (частота в%)	13 из 34 (30,2%)	8 из 33 (24,2%)	П=0	нд
8б. Снижение	7 из 34 (20,7%)	10 из 33 (30,3%)	5 из 12 (41,7%)	p1–2 нд p1–3<0,03 p2–3 нд
8в. Увеличение	14 из 34 (41,1%)	15 из 33 (45,4%)	7 из 12 (58,3%)	p1–2 нд p1–3<0,05 p2–3 нд
8 г. Нет сведений	15 из 50 (30%)	14 из 50 (28%)	22 из 33 (66,7%)	p1–2 нд p1–3<0,01 p2–3<0,01
8д. Без исследований	1 из 50 (2%)	3 из 50 (6%)	П=17 из 50 (34%)	p1–2 нд p1–3<0,01 p2–3<0,02
Международное нормализованное отношение (МНО), норма 0,95–1,10	Число пациентов, п=50, исследований, п=107	Число пациентов, п=50, исследований, п=113	Число пациентов, п=50, исследований, п=57	–
1. Средние максимальные значения МНО и пределы колебаний	1,51±0,66 (0,98–4,96)	1,55±0,63 (1,02–4,11)	1,34±0,63 (0,96–4,86)	Нд
2. Средние минимальные значения, пределы колебаний	1,18±0,19 (0,93–2,06)	1,18±0,16 (0,93–1,63)	1,19±0,28 (0,95–2,65)	Нд
3. Нормальные значения (% от общего)	18 из 56 (32,1%)	17 из 60 (28,3%)	17 из 42 (40,5%)	Нд
5. Высокие значения	37 из 56 (66,1%)	42 из 60 (70%)	25 из 42 (59,5%)	Нд
6. Низкие значения	1 из 56 (1,8%)	1 из 60 (1,7%)	П=0	Нд
7. Нет данных	2 из 50 (4%)	2 из 50 (4%)	14 из 50 (28%)	p1–2 нд p1–3<0,03 p2–3<0,03
8. Динамика в стационаре, число исследований	П=33	П=38	П=16	–
8а. Без динамики	13 из 33 (39,4%)	7 из 38 (18,4%)	1 из 16 (6,3%)	p1–2<0,03 p1–3<0,01 p2–3 нд
8б. Снижение	5 из 33 (15,1%)	14 из 38 (36,8%)	9 из 16 (56,2%)	p1–2<0,03 p1–3<0,001 p2–3<0,05
8в. Увеличение	15 из 33 (45,5%)	17 из 38 (44,8%)	6 из 16 (37,5%)	Нд
8 г. Нет сведений	15 из 50 (30%)	10 из 50 (20%)	21 из 36 (58,3%)	p1–2<0,02 p1–3<0,02 p2–3<0,01
8д. Без исследований	2 из 50 (4%)	2 из 50 (4%)	14 из 50 (28%)	p1–2 нд p1–3<0,03 p2–3<0,03
Тромбиновое время (ТВ). Число исследованных. Норма 16–25 с	П=11	П=20	П=7	–
Средние значения ТВ (с) и пределы колебаний показателя	33,1±23,3 От 19,8 до 100 с	36,8±27,1 От 11,7 до 100 с	22,9±10,5 От 11,2 до 49,0 с	Нд

Таблица 11

**Частота изменения показателей концентрации фибриногена в крови
в трех группах больных COVID-19 и пневмонией за период стационарного лечения**

Фибриноген. Норма 2,0–3,9 г/л. Показатели	Группы больных			Достоверность различий
	Группа 1 Число пациентов, n=50, исследований, n=84	Группа 2 Число пациентов, n=50, исследований, n=81	Группа 3 Число пациентов, n=50, исследований n=52	
1. Средние максимальные значения концентрации фибриногена крови (г/л) и пределы колебаний	4,30±2,11 (1,4–9,8 г/л)	5,73±2,43 (1,0–12,2 г/л)	5,58±2,27 (1,4–11,2 г/л)	Нд
2. Средние минимальные значения (г/л) и пределы колебаний	3,01±1,76 (0,9–8,5 г/л)	3,53±2,36 (0,9–11,0 г/л)	4,97±1,87 (1,4–8,5 г/л)	Нд
3. Нормальные значения, число случаев (% от общего)	29 из 63 (46,1%)	16 из 63 (25,4%)	4 из 39 (10,3%)	p1–2<0,03 p1–3<0,01 p2–3 нд
5. Высокие значения	20 из 63 (31,7%)	34 из 63 (54%)	32 из 39 (82%)	p1–2<0,02 p1–3<0,001 p2–3<0,02
6. Низкие значения	14 из 63 (26,2%)	13 из 63 (20,6%)	3 из 39 (7,7%)	p1–2 нд p1–3<0,05 p2–3 нд
7. Нет данных	3 из 50 (6%)	9 из 50 (18%)	12 из 50 (24%)	p1–2 нд p1–3<0,05 p2–3 нд
8. Динамика в стационаре, число случаев	П=28	П=30	П=11	–
8а. Без динамики (% от общего)	4 из 28 (14,3%)	3 из 30 (10%)	П=0	Нд
8б. Снижение	15 из 28 (53,6%)	19 из 30 (63,3%)	9 из 11 (81,8%)	p1–2 нд p1–3<0,02 p2–3<0,05
8в. Увеличение	9 из 28 (32,1%)	8 из 30 (26,7%)	2 из 11 (18,2%)	Нд
8 г. Нет сведений	21 из 50 (42%)	11 из 50 (22%)	27 из 38 (71%)	p1–2<0,05 p1–3<0,02 p2–3<0,001
8д. Без исследований	3 из 50 (6%)	9 из 50 (18%)	12 из 50 (24%)	p1–2 нд p1–3<0,05 p2–3 нд

и снижение показателя МНО в стационаре чаще наблюдалось в 3-й группе в среднем у выписанных больных, чем в 1-й и 2-й группах умерших пациентов, на 41,1 (достоверно; $p<0,001$) и 19,4% ($p<0,05$) соответственно. Показатель тромбинового времени (ТВ) оценивали в группах только при поступлении пациентов в стационар, и получить достоверную статистику за период лечения в исследовании не удалось. По средним показателям, полученным в начале госпитализации, средние значения ТВ были самыми высокими во 2-й группе умерших больных с ОПП – 36,8 с, что было на 37,8% выше, чем в 3-й группе (достоверно; $p<0,01$). Тем самым полученные данные о состоянии каскада свертывания крови в 1-й и 2-й его фазах у больных с ОПП, по сравнению с группами больных без признаков острого почечного повреждения, позволяют предположить связь этих механизмов с причинами развития почечного повреждения у части больных.

В нашем исследовании уровень белка фибриногена, характеризующий 3-ю фазу каскада свертывания крови и образования фибринового тромба, по данным средних максимальных значений, полученных у больных в трех анализируемых группах в период стационарного лечения, был самым высоким во 2-й группе больных с ОПП и превышал средние значения 1-й группы умерших пациентов на 24,9% (достоверно; $p<0,03$) (табл. 11). При этом средние минимальные значения показателя, полученные в начальном периоде стационарного лечения,

были максимальными в 3-й группе выздоровевших пациентов, превышая значения больных в 1-й группе на 39,4% (различие достоверно; $p<0,01$) и показатель 2-й группы – на 28,9% (достоверно; $p<0,02$). Частота случаев снижения его концентрации была самой высокой в 3-й группе выписанных больных, превышая уровень показателя 1-й и 2-й групп на 28,2 (достоверное различие; $p<0,02$) и 18,5% ($p<0,05$). Из полученных данных можно сделать вывод, что активация механизмов тромбообразования с повышенным образованием фибрина имела место во всех трех группах больных с COVID-19 и пневмонией, а наиболее быстрая их нормализация наблюдалась в группе с разрешающейся пневмонией (3-я группа).

Как и в исследованиях цитируемых авторов, в данной работе были отмечены высокая значимость тромботических механизмов с участием Д-димера или продуктов деградации фибриногена (ПДФ) в патогенезе и исходах заболевания в группах умерших больных и роль сохраняющегося в период лечения в стационаре увеличения его концентрации в развитии острого почечного повреждения. Значимые различия между группами 1 и 2 были выявлены по двум показателям динамики концентрации Д-димера в период стационарного лечения – частоте снижения показателя на 18,3% больше в 1-й группе ($p<0,05$) и частоте увеличения показателя – выше во 2-й группе на 21,1% ($p<0,03$) (табл. 12). Полученные нами данные

Таблица 12
Концентрация Д-димера (ПДФ) в крови пациентов с COVID-19 и пневмонией
в трех выделенных группах

Д-димер. Норма 14–500 нг/мл. Показатели	Группы больных			Достоверность различий
	Группа 1 Число пациентов, П=50 Число исследований (п=128)	Группа 2 Число пациентов, П=50. Число исследований (п=111)	Группа 3 Число пациентов, П=50. Число исследований (п=111)	
1. Средняя максимальная концентрация Д-димера в крови и пределы колебаний (нг/мл)	5348±3518 (683–10620 нг/мл)	5485±3626 (484–10436 нг/мл)	2307±2188 (177–10000 нг/мл)	Нд
2. Средняя минимальная концентрация (нг/мл)	2124±2528 (148–10000 нг/мл)	2793±3030 (19–10000 нг/мл)	1309±1350 (170–4373 нг/мл)	Нд
3. Нормальные значения, число случаев (% от общего)	9 из 61 (14,7%)	8 из 50 (16%)	15 из 58 (25,9%)	Нд
5. Высокие значения, число случаев (%)	52 из 61 (85,3%)	42 из 50 (84%)	43 из 58 (74,1%)	Нд
6. Нет данных	0 из 50	0 из 50	1 из 50 (2%)	–
7. Динамика в стационаре, число случаев (% от общего)	П=37 из 50 (74%)	П=33 из 50 (66%)	П=34 из 49 (69,4%)	Нд
7а. Без динамики	1 из 37 (2,7%)	П=0	4 из 34 (11,8%)	Нд
7б. Снижение	18 из 37 (48,6%)	10 из 33 (30,3%)	10 из 34 (29,4%)	p1–2<0,05 p1–3 нд p2–3<0,05
7в. Увеличение	18 из 37 (48,6%)	23 из 33 (69,7%)	20 из 34 (58,8%)	p1–2<0,03 p1–3 нд p2–3<0,05
7 г. Нет сведений	13 из 50 (26%)	17 из 50 (34%)	15 из 49 (30,6%)	Нд
7д. Без исследований	П=0	П=0	П=1 из 50 (2%)	–

свидетельствуют о высокой значимости тромботических механизмов с участием Д-димера в патогенезе и исходах заболевания в группах умерших больных с ОПП и преобладающем значении сосудистых повреждений в механизмах активизации у них тромботического каскада.

Заключение

Таким образом, течение заболевания у стационарных больных с COVID-19 и пневмонией характеризуется высокой, до 46–56%, частотой развития артериальных и венозных тромбозов различной локализации. Тромботическая опасность в значительной мере связана с повышенным уровнем Д-димера и длительностью его увеличения в крови больных. Лишь небольшая часть случаев сочетания тромбозов и тромбоцитопении (около 2,3%) может быть обусловлена характером проводимой медикаментозной терапии и развитием синдрома гепарин-ассоциированной тромбоцитопении. Этот вариант осложняет течение ковидной инфекции и проводимой гепаринотерапии преимущественно у больных с острым почечным повреждением. Тромбоцитопения при COVID-19 диагностируется очень часто (у 47–58% больных) и является значимым фактором риска развития летальных исходов. В случаях выявления у пациентов глубокой тромбоцитопении ниже 20 тыс. клеток в мкл целесообразна оценка ее характера по шкале 4Ts, а в случае диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении необходим отказ от введения гепарина и начало негепариновой антикоагулянтной терапии. Частота развития органных кровотечений у этой категории больных составляет 15–29% и в значительной степени связана с имеющейся органной патологией ЖКТ и гениталий, что может усугубляться развитием и прогрессированием тромбоцитопении.

Список литературы / References

- Baldini T, Asoli GM, Romoli M, Carvalho Dias M, Schulte EC, Hauer L, Aguiar De Sousa D, Sellner J. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. / Zini A. Eur. J. Neurol. 2021 Oct; 28 (10): 3478–3490. DOI: 10.1111/ene.14727. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33426733.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Семенов В.А., Путилина М.В., Чучалин А.Г. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. Жур. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (11): 11–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021011111>
- Воронко Н.В., Дмитриев В.В. Свертывание крови при инфекции COVID-19, осложнившей лечение детей с гемобластозами. / Трансфузиология. Восточная Европа. 2021; 7 (4): 416–424. Voronko N. V., Dmitriev V. V. Blood clotting during COVID-19 infection, which complicated the treatment of children with hematological malignancies. / Transfusiology. Eastern Europe. 2021; 7 (4): 416–424. (In Russ.).
- Лусов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М., Шарипов Р.А., Теплова Н.В. Этиологические и патогенетические факторы в развитии гипертонических кризов у больных с первичной артериальной гипертензией факторы. Российский кардиологический журнал. 2008; 13 (4): 5 V.V. 15. Lyusov V. A., Evsikov E. M., Mashukova Yu. M., Sharipov R. A., Teplova N. V. Etiological and pathogenetic factors in the development of hypertensive crises in patients with primary arterial hypertension factors Russian journal of cardiology. 2008; 13 (4): 5 V.V. 15. (In Russ.).
- Лусов В.А., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Этиология и факторы развития и прогрессирования тяжелой и злокачественной артериальной гипертензии. Русский кардиологический журнал. 2009; 4 (14): 6–16. Lyusov V. A., Evsikov E. M., Teplova N. V. Etiology and factors of development and progression of severe and malignant arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2009; 4 (14): 6–16. (In Russ.).
- Tagalakis V., Kahn S. R., Libman M., Blostein M. The epidemiology of peripheral vein infusion thrombophlebitis: a critical review. Am. J. Med. 2002; 113 (2): 146–151.
- Salgueiro-Oliveira A., Parreira P., Veiga P. Incidence of phlebitis in patients with peripheral intravenous catheters: the influence of some risk factors. Aust. J. Adv Nurs. 2013; 30 (2): 32–39.
- Kim AY, Woo W, Yon DK, Lee SW, Yang JW, Kim JH, Park S, Koyanagi A, Kim MS, Lee S, Shin JI, Smith L. Thrombosis patterns and clinical outcome of COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. / Int J Infect Dis. 2022 Jun; 119: 130–139. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.03.034. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35339716 10.1016/j.ijid.2022.03.034. Epub 2022 Mar 24. PMID: 3533971.
- Hein A, Wai SM. A Case Report of Native Coronary Artery Thrombosis With Heparin-Induced Thrombocytopenia. Cureus. 2023 May 19; 15 (5): e39220. DOI: 10.7759/cureus.39220. eCollection 2023 May. PMID: 37378150.
- May J, Westbrook B, Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia: An illustrated review. / Res Pract Thromb Haemost. 2023 Jun 22; 7 (5): 100283. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100283. eCollection 2023 Jul. PMID: 37601013.
- Temporary recommendations. Prevention, diagnosis and treatment new coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (02/22/2022). Ministry of Health of the Russian Federation. Russia. Moscow. МЗ РФ. Москва, 2022.

12. Путилина М.В., Вечорко В.И., Гришин Д.В., Сидельникова Л.В. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). Жур. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020; 120 (12): 109–118. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>
Acute cerebrovascular accidents associated with SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19) Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov. 2020; 120 (12): 109–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>
13. Arepally GM, Padmanabhan A. Heparin-induced thrombocytopenia: a focus on thrombosis. Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2021; 41: 141–152. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315445>. PMC – PubMed.
14. Теплова Н.В., Гришин Д.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции при COVID-19. Медицинский алфавит. 2020; 22: 56–59.
Teplova N.V., Grishin D.V. Correction of endothelial dysfunction in COVID-19: medical alphabet, 2020; 22: 56–59. (In Russ.).
15. Путилина М.В. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (10): 122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>

Putilina MV. Endothelium as a target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2017; 117 (10): 122–130. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.

16. Батищева Г.А., Болотских В.И., Чернов Ю.Н., Жданов А.И., Сомова М.Н., Гончарова Н.Ю., Исаев А.В. Лекарственные препараты, влияющие на гемостаз. В схемах и таблицах: учеб. Пособие. Воронеж, 2019. УДК: 615.015 (08) (072).70 с.
Batishcheva G.A., Bolotskikh V.I., Chernov Yu.N., Zhdanov A.I., Somova M.N., Goncharova N.Yu., Isaev A.V. Medicines that affect hemostasis. In diagrams and tables. Textbook Voronezh – 2019. UDC: 615.015 (08) (072).70 p. (In Russ.).

Статья поступила / Received 10.04.24
Получена после рецензирования / Revised 25.04.24
Принята к публикации / Accepted 20.06.24

Сведения об авторах

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова лечебного факультета.
E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Евсиков Евгений Михайлович, д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова лечебного факультета.
E-mail: dr.evsikov@gmail.com. ORCID 0000-0002-1448-9077.

Джексембеков Аладар Габитович, ассистент кафедры клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова лечебного факультета.
E-mail: dzheksembekov1@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2518-1373

Гулбекова Олеся Владимировна, аспирант кафедры клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова лечебного факультета.
E-mail: gulbekova1990@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7412-3180

Далакян Дарья Юрьевна, студентка 5-го курса педиатрического факультета.
E-mail: ddy2310@gmail.com. ORCID: 0000-0000-0000-0000

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Теплова Наталья Вадимовна. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

About authors

Teplova Natalia V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Pharmacology n.a. Yu.B. Belousov of the Medical Faculty.
E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Evsikov Evgeny M., DM Sci (habil.), professor at Dept of Clinical Pharmacology named after Yu.B. Belousov of the Medical Faculty. E-mail: dr.evsikov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1448-9077.

Dzheksembekov Aldar G., assistant at Dept of Clinical Pharmacology named after Yu.B. Belousov of the Medical Faculty. E-mail: dzheksembekov1@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2518-1373

Gulbekova Olesya V., postgraduate student of Dept of Clinical Pharmacology named after Yu.B. Belousov of the Medical Faculty. E-mail: gulbekova1990@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7412-3180

Dalakyan Daria Yu., 5th year student of Pediatric Faculty. E-mail: ddy2310@gmail.com. ORCID: 0000-0000-0000-0000

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Teplova Natalia V. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

Для цитирования: Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Гулбекова О.В., Джексембеков А.Г., Далакян Д.Ю. Нарушения гемостаза, тромбозы и тромбоцитопении у больных COVID-19 и пневмонией с осложненным острым почечным повреждением течением заболевания. Медицинский алфавит. 2024; (14): 43–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-14-43-54>

For citation: Teplova N.V., Evsikov E.M., Gulbekova O.V., Jacksembekov A.G., Dalakyan D. Yu. Hemostasis disorders, thrombosis and thrombocytopenia in patients with covid19 and pneumonia with complicated acute renal injury. Medical alphabet. 2024; (14): 43–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-14-43-54>



Подписка на журнал 2024 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Кардиология. Неотложная медицина»

Печатная версия – 700 руб. за номер, электронная версия любого журнала – 500 руб. за номер.

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ», г. Москва

К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит

Серия «Кардиология. Неотложная медицина» – 4 выпуска в год.

Цена за год: 2800 руб. (печатная версия) или 2000 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются, только если вы прислали адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».