

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОАГУЛЯЦИИ И ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Агапов А.Б.*^{1,2}, Калинин Р.Е.¹, Сучков И.А.¹, Мжаванадзе Н.Д.^{1,3},
Поваров В.О.¹, Никифоров А.А.¹, Снегур С.В.²

DOI: 10.25881/20728255_2025_20_1_127

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Рязань

² ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань

³ ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Рязань

Резюме. Пандемия коронавирусной инфекции показала мировому медицинскому сообществу то, что для эффективной терапии острого респираторного заболевания потребуются приложить многочисленные усилия. Ученым и клиницистам удалось разработать алгоритмы диагностики и лечения, выявлять пациентов с высоким риском тромботических осложнений и летального исхода. Для этого потребовалось изучить патогенез заболевания, в основе которого находится два состояния: коагулопатия и воспаление. Поэтому во время пандемии проводились лабораторные исследования показателей воспаления и свертываемости крови для поиска маркеров тромботических осложнений и маркеров, которые сигнализируют об ухудшении состояния. Расширение границ знаний в лабораторных исследованиях позволят применять более совершенное комплексное лечение, и снизит потенциальные осложнения коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, коагулопатия, воспаление, лабораторная диагностика.

Введение

Коронавирусная инфекция (КИ) – острое респираторное и системное заболевание, основными клиническими симптомами которого являются лихорадка, одышка и кашель [1]. У большинства людей, инфицированных коронавирусом острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), заболевание протекает от легкой до средней степени тяжести, но некоторые пациенты могут страдать тяжелой дыхательной недостаточностью (ДН) и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), нуждаясь в переводе в отделение реанимации (ОРИТ) на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [2].

Тяжелая форма инфекции, вызванной SARS-CoV-2, приводит к нарушению регуляции иммунного ответа, следствием чего является чрезмерная выработка воспалительных цитокинов и хемокинов [3]. Продолжающееся воздействие вируса на организм ведет к формированию гипертрофического ответа благодаря «цитокиновому шторму» и синдрому активации макрофагов. Вирус активирует выработку большого уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-12, которые явля-

LABORATORY INDICES OF COAGULATION AND INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION

Agapov A.B.*^{1,2}, Kalinin R.E.¹, Suchkov I.A.¹, Mzhavanadze N.D.^{1,3}, Povarov V.O.¹,
Nikiforov A.A.¹, Snegur S.V.²

¹ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan

² Regional Clinical Hospital, Ryazan

³ City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Ryazan

Abstract. The coronavirus pandemic has shown the global medical community that effective treatment of acute respiratory disease requires a lot of effort. Scientists and clinicians have managed to develop diagnostic and treatment algorithms, identify patients with a high risk of thrombotic complications and death. This required studying the pathogenesis of the disease, which is based on two conditions: coagulopathy and inflammation. Therefore, during the pandemic, laboratory studies of inflammation and blood clotting parameters were conducted to search for markers of thrombotic complications and markers that signal a deterioration in the condition. Expanding the boundaries of knowledge in laboratory research will allow for more advanced complex treatment and reduce potential complications of coronavirus infection.

Keywords: coronavirus infection, coagulopathy, inflammation, laboratory diagnostics.

ются информативными предикторами степени тяжести течения COVID-19 [4]. Один из ключевых провоспалительных цитокинов – IL-6 – показал себя в качестве биомаркера в различных аспектах лечения, например, для принятия решения о переводе пациента в отделение интенсивной терапии или применении специфической терапии моноклональными антителами, нацеленными на рецептор IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) [5].

Если по лабораторным показателям воспаления возможно оценить тяжесть состояния и выбрать необходимый препарат, то для предотвращения тромботических осложнений это сделать сложнее. Коагулопатия — одно из наиболее распространенных гематологических осложнений КИ, которое в основном связано с венозными тромбозами (ВТЭО), полиорганной недостаточностью и сопровождается неблагоприятным прогнозом [6]. Сложность подбора терапии связана с тем, что ВТЭО выявляются у 40% госпитализированных пациентов с КИ и у 22,5% пациентов, уже получавших профилактические антикоагулянты. Проведение антикоагулянтной терапии (АКТ) также требует учитывать

* e-mail: agapchik2008@yandex.ru

анамнез пациента: сопутствующие заболевания, преморбидный фон, факторы риска ВТЭО [7].

При лечении КИ существует острая необходимость в прогностических биомаркерах для раннего выявления пациентов, у которых COVID-19 перейдет в критическую форму с возможным развитием ВТЭО. Воспалительные медиаторы и коагуляционные показатели действуют в сложной сети, и целью настоящего исследования было составить карту и охарактеризовать эту сеть, включая показатели коагуляции и воспаления у пациентов с подтвержденным COVID-19 различной степени тяжести.

Маркеры коагуляции

Микрососудистая система при КИ претерпевает значительное повреждение, что приводит к аномальной активации системы свертывания, вызывая системный васкулит, эндотелиальную дисфункцию, обширный микротромбоз, что в совокупности описано в литературе единым термином «COVID-19-ассоциированная коагулопатия» [8]. Основными коагуляционными лабораторными показателями, которые сигнализируют о наличии COVID-19-ассоциированной коагулопатии, являются изменение уровня тромбоцитов, Д-димера, протромбинового времени (ПВ) и фибриногена.

Одним из широкодоступных, быстрых и экономичных лабораторных анализов является определение уровня тромбоцитов в общем анализе крови. В литературе встречается достаточное количество сообщений, где тромбоцитопения связана высоким риском тяжелого течения COVID-19. Zarychanski R. et al. указывает на то, что тромбоцитопения часто встречается у пациентов в критическом состоянии и обычно указывает на серьезные нарушения в работе органов или физиологическую декомпенсацию, а не на первичную гематологическую этиологию [9]. У пациентов с КИ механизм развития тромбоцитопении, вероятно, многофакторный. При атипичной пневмонии было высказано предположение, что сочетание вирусной инфекции и ИВЛ приводит к повреждению эндотелия, вызывающему активацию тромбоцитов, их агрегацию и тромбоз в легких, что приводит к значительному потреблению тромбоцитов. Более того, поскольку легкие могут быть местом высвобождения тромбоцитов, уменьшение или морфологические изменения в легочном капиллярном русле могут привести к нарушению дефрагментации тромбоцитов [10]. Вирус SARS-CoV-2 также может напрямую поражать элементы костного мозга, что приводит к нарушению кроветворения, или вызывать аутоиммунную реакцию против клеток крови [11]. Yang M. и соавт. было высказано предположение, что постоянно присутствующий ДВС-синдром в легкой форме может приводить к снижению уровня тромбоцитов при тяжелом остром респираторном синдроме [12]. Однако, как отмечает ВОЗ, между атипичной пневмонией и COVID-19 наблюдаются значительные различия [13]. По данным литературы диффузное двустороннее воспаление легких, наблюдаемое при COVID-19, связано с новой легочно-специфической ва-

скулопатией. Хотя биологические механизмы, лежащие в основе легочной васкулопатии при КИ, остаются недостаточно изученными, предположительно рецептор ACE-2, используемый вирусом SARS-CoV-2, экспрессируется как на пневмоцитах II типа, так и на эндотелиальных клетках сосудов в легких, что повышает интересную возможность того, что патофизиология может включать активацию и/или повреждение эндотелиальных клеток легких [14]. Кроме того, цитокиновый шторм, связанный с КИ, оказывает серьезное влияние на выработку тромбина и отложение фибрина в легких. В контексте этой васкулопатии, поражающей легкие, возможно предположить, что ОРДС, наблюдаемый при тяжелой форме COVID-19, обусловлен одновременным «двойным ударом», поражающим как вентиляцию, так и перфузию в легких, где альвеолы и легочная микроциркуляция находятся в тесном анатомическом соседстве. Другими причинами тромбоцитопении у пациентов с КИ в критическом состоянии, особенно при переходе на ИВЛ, может быть вторичная инфекция, а так же, не следует исключать само применение, нефракционированного гепарина (НФГ), в качестве причины тромбоцитопении [15].

Причину уменьшения количества тромбоцитов исследовали Коуренова М. и соавт., которые отметили, что SARS-CoV-2 приводит к запрограммированной клеточной смерти тромбоцитов, при которой наблюдаются маркеры и морфологические изменения, характерные для апоптоза и некроптоза [16]. Данный феномен авторы объясняют наличием тромботической микроангиопатией, возникающей в ответ на воздействие вируса SARS-CoV-2. Просвечивающая электронная микроскопия показала, что происходит образование микрочастиц, почкование и уменьшение размера тромбоцитов (сжатие). Выявление фосфатидилсерина, как маркера апоптоза, также было описано как характерная особенность тромбоцитов пациентов с COVID-19 [17]. Клеточная гибель может способствовать секвестрации и нейтрализации вируса, а также важным врожденным и адаптивным иммунным реакциям. Однако эффективное уничтожение вируса тромбоцитами может способствовать неконтролируемому высвобождению содержимого тромбоцитов, что приводит к нарушению регуляции иммунитета и усилению протромботической функции, проявляющейся в микротромбозе при COVID-19 [18].

Однако, некоторые исследования показали, что количество тромбоцитов и тромбоцитопения не коррелируют с тяжестью COVID-19. По данным исследования Fogarty H. и соавт. количество тромбоцитов в норме было у 83,1% пациентов, а количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось только у пяти пациентов при поступлении [19]. Abd El-Lateef A.E. и соавт. также отметили, что низкий уровень тромбоцитов был выявлен только у 12–36% пациентов с COVID-19 [20]. Авторы связывают полученный результат с наличием воспаления в легких, которое приводит к секреции тромбопоэтина, стимулирующего выработку тромбоцитов у пациентов с КИ.

По данным Lippi G. и соавт., напротив, у 1779 пациентов с COVID-19, из которых 399 (22,4%) с тяжелым течением заболевания, объединенный анализ показал, что количество тромбоцитов было значительно ниже у пациентов с более тяжелой формой COVID-19 (ОМУ $-31 \times 10^9/\text{л}$; 95% ДИ, от -35 до $-29 \times 10^9/\text{л}$) [21]. Анализ подгрупп, сравнивающий выживаемость пациентов, показал, что при летальном исходе наблюдалось еще более низкое количество тромбоцитов (ОМУ, $-48 \times 10^9/\text{л}$; 95% ДИ, от -57 до $-39 \times 10^9/\text{л}$).

Таким образом, низкий уровень тромбоцитов можно объяснить присутствием ДВС синдрома, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией и тромботической микроангиопатией.

У людей, инфицированных SARS-CoV-2, коагулопатия проявляется изменениями в факторах свертывания крови, аналогичными тем, что наблюдаются при сепсисе, и может прогрессировать до атипичной формы диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) без тромбоцитопении или гипофибриногенемии. Tang N. et. al. обнаружено, что отклонения в показателях гемостаза, таких как увеличение Д-димера, на момент госпитализации связаны с тяжестью заболевания и смертностью у пациентов с COVID-19 [22].

Китайские ученые F. Zhou и соавт. обнаружили, что уровень Д-димера $> 1,0$ мг/л увеличивал риск смерти в 18,4 раза (95% ДИ, 2,6–129,6) [23]. Guan W.J. et. al. наблюдали, что уровень Д-димера > 500 нг/мл наблюдался у 46,4% пациентов, при этом у 40% из них КИ имела легкую степень тяжести, а 60% пациентов имели тяжелое течение заболевания [24].

N. Tang и соавт. определили, что высокий уровень Д-димера является одним из предикторов летального исхода у пациентов с КИ. Китайские ученые наблюдали, что у умерших пациентов содержание Д-димера составляло в среднем 2,12 мкг/мл (0,77–5,27 мкг/мл), в то время как у выживших средний показатель составлял 0,61 мкг/мл (0,35–1,29 мкг/мл) [22]. Huang C. et. al. также отметили, что уровень Д-димера имеет высокие значения у пациентов, которые на фоне проводимой комплексной терапии попадали в ОРИТ на ИВЛ и имели неблагоприятный прогноз в отношении развития ВТЭО [25]. В начале 2020 г. Escher R. и соавт. одними из первых описали постепенное повышение уровня Д-димера в последовательной серии из пяти случаев COVID-19 с тяжелой степенью заболевания, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии [26]. Они обнаружили, что уровень Д-димера постепенно снижался или даже нормализовался после введения НМГ в этих случаях.

При ДВС-синдроме, особенно в его острой форме, часто повышаются протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО) и активированное частичное тромбопластиновое время. Tang N. и соавт. также пришли к выводу, что ПВ у умерших больных было незначительно увеличено при поступлении и составляло в среднем 15,5 с (14,4–16,3 с) против 13,6 с (13,0–14,3 с)

у выживших [22]. Yang X. и соавт., напротив, наблюдали укорочение ПВ при сравнении пациентов с неблагоприятным и благоприятным исходами [27]. Fogarty H. и соавт. при наблюдении 83 пациентов с КИ, которые получали профилактические дозы НМГ, также не нашли статистических различий между умершими и выжившими пациентами в отношении ПВ [19]. Han W. и соавт. сделали заключение, что в отличие от обычного сепсиса, у пациентов с COVID-19 может наблюдаться нормальные ПВ и АЧТВ, и только у 6% из них ПВ и/или АЧТВ увеличены [28]. Yin S. и соавт. в своем исследовании отметили, что значение АЧТВ у пациентов с COVID-19 находится в норме, в то время как МНО слегка повышено [29].

Long H. и соавт. наблюдали, что значения АЧТВ и МНО выше у пациентов с тяжелой степенью заболевания по сравнению с пациентами с легкой степенью, а также у выживших по сравнению с умершими [30]. Исследования показали, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и находящихся в ОРИТ, а также у умерших от COVID-19 и наблюдается значительно более высокое ПВ, в то время как другие исследования Han H. и соавт. и Tang N. и соавт. не выявили значимой связи с тяжестью заболевания или смертностью [22; 28]. Приведенные примеры исследований, которые имеют противоречивые результаты можно объяснить ранним изучением коагулопатии у пациентов с КИ, а также различным применением и дозированием антикоагулянтных препаратов. Но данные сообщают безусловно показывают наличие катастрофической коагулопатии с развитием ВТЭО несмотря на применение антикоагулянтной профилактики.

Фибриноген, высокоспецифический маркер для диагностики ДВС-синдрома, может быть низким в тяжелых и поздних случаях ДВС-синдрома. По данным Panigada M. и соавт. у большинства пациентов с COVID-19 была выявлена гиперфибриногенемия со средним показателем 4,55 г/л [7]. В этом исследовании уровень фибриногена был повышен у пациентов с тяжелой формой COVID-19, а также у умерших. Похожие результаты были получены Tang N. и соавт. Fogarty H. и соавт. и Long H. и соавт. в отношении тяжести заболевания [19; 22; 30]. В отличие от данных результатов, по данным Ranucci M. и соавт. степень повышения уровня Д-димера более тесно связана с уровнем интерлейкина (IL)-6, чем с уровнем смертности. Однако прогрессирующая гипофибриногенемия тесно связана с летальностью, и уровень фибриногена менее 1 г/л был выявлен примерно в 29% случаев на поздних стадиях КИ [31]. Поскольку фибриноген является белком острой фазы, его повышенный уровень может указывать на воспаление, а не на истощение, что является типичной особенностью ДВС-синдрома. Эти результаты подтверждают тот факт, что типичный ДВС-синдром не является распространенным симптомом COVID-19.

COVID-19 характеризуется аномальным ДВС-синдромом, который отличается от типичного ДВС-синдрома и демонстрирует отклонения в показателях коагуляции, которые различаются в разных исследованиях в отноше-

нии их уровней у пациентов с COVID-19, а также их связи с тяжестью заболевания и связанной с ним летальностью [32]. Кроме того, имеется ограниченное количество данных о других важных факторах коагуляции, которые могут быть связаны с коагулопатией при COVID-19, таких как кофактор ристоцетина (RiCoF). Исследование, проведённое в Саудовской Аравии Abd El-Lateef A.E. и соавт., показало, что Д-димер, фактор VIII и RiCoF были единственными независимыми предикторами тяжести болезни [20].

Таким образом, очень важно проводить мониторинг доступных гемостатических маркеров коагуляции (уровень тромбоцитов, Д-димер, ПВ, фибриноген) для выявления ухудшения состояния пациентов и прогнозирования возникновения ВТЭО, что может способствовать к проведению правильного курса комплексной терапии КИ.

Маркеры воспаления

Воспаление, связанное с КИ, и последующая активация свёртывающей системы крови являются вероятными причинами повышенного уровня Д-димера, поскольку его высокий уровень связан со многими другими состояниями, помимо тромбоэмболии, инфекция также может являться важной причиной его повышения. Тот факт, что уровень Д-димера коррелирует с воспалением, не является неожиданным, учитывая взаимосвязь между воспалением и активацией свёртывающей системы крови у пациентов с КИ. Rapucci M. и соавт. в ходе своего исследования сделали важное открытие, что повышенный уровень IL-6 коррелировал с повышенным уровнем фибриногена, демонстрируя и подтверждая связь между воспалением и прокоагулянтными изменениями [31]. Поэтому особенно необходимо выявление лабораторных показателей воспаления, которые также сигнализируют о возможном развитии тромбообразования.

У пациентов с КИ, наблюдается выраженные воспалительные процессы, о чём свидетельствуют результаты наблюдения Chen G. и соавт., которые указали на высокие значения у пациентов с КИ уровня интерлейкина 6 (IL-6), повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [33].

Учитывая тропность вируса к рецепторам ангиотензин превращающего фермента (ACE2), вероятно, что активация и повреждение эндотелиальных клеток приводят к нарушению естественного антитромботического барьера. Huang C. и соавт. в одном из первых отчётов о пациентах с COVID-19 в Ухане, оценивая уровни провоспалительных цитокинов, обнаружили, что их концентрация в плазме выше у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии в ОРИТ, чем у пациентов, находящихся в стационаре [25]. И было отмечено, что у больных с тяжелой степенью КИ, поступивших в ОРИТ, наблюдали высокие уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкинов IL-2 и IL-7, гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора, интерферон- γ -индуцибельно-

го белка (IP-10), моноцитарного хемоаттрактного белка (MCP-1), макрофагального белка воспаления (MIP-1 α) и TNF- α .

Несколько исследований показали, что IL-1 β , IL-6, фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), хемоаттрактантный белок моноцитов-1 (MCP-1), воспалительный белок макрофагов 1-альфа (MIP1 α , также известный как CCL3) и индуцируемый интерфероном гамма белок-10 (IP-10, также известный как CXCL10) являются цитокинами, связанными с тромбозом [34]. Mercier O. и соавт. сообщили, что культуральная среда эндотелиальных клеток лёгких пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией содержит высокий уровень IL-1 β , IL-6 и MCP-1 [35]. Mir Seyed Nazari P. и соавт. сообщили, что MIP1 α можно использовать в качестве потенциального биомаркера для прогнозирования риска тромбоза глубоких вен у пациентов с глиомой [36].

В нескольких исследованиях сообщалось, что MCP-1 может участвовать в привлечении моноцитов в артериальную стенку во время формирования атеросклеротических бляшек и его высокий уровень был обнаружен в крови пациентов с венозным тромбозом [37]. Lupieri A. и соавт. сообщили, что улучшение заживления эндотелия предотвращает артериальный тромбоз, а IP-10 может препятствовать заживлению эндотелия [38]. Таким образом, указанные цитокины участвующие в воспалительных процессах, имеют прогностическую ценность при развитии тромботических осложнений, которые сопровождаются у пациентов с КИ.

Хемокины (хемотаксические цитокины) представляют собой суперсемейство малых секретруемых протеинов, функционирующих в качестве межклеточных мессенжеров для контроля миграции и активации лейкоцитов, вовлеченных в воспалительные реакции и иммунитет. Они экспрессируются макрофагами в ответ на действие широкого спектра цитокинов, таких как IL-6, TNF- α и IL-1 β , но могут, при стимуляции, также продуцироваться и другими различными клетками, такими как фибробласты, эндотелиальные клетки или клетки определенных типов опухолей. MCP-1 – это хемокин, который привлекает моноциты и базофилы, но не нейтрофилы и эозинофилы. Он играет роль в патогенезе заболеваний, характеризующихся инфильтрацией моноцитов, таких как псориаз, ревматоидный артрит и атеросклероз, участвуя в привлечении моноцитов к стенке артерии. MIP1 α – это моноцитарный цитокин с воспалительными и хемотаксическими свойствами. Низкий уровень MIP1 α связан с высоким риском венозной тромбоэмболии [39].

Из-за его направленной клеточной специфичности, было постулировано, что MCP-1 играет патогенную роль при множестве различных заболеваний, характеризующихся инфильтрацией мононуклеарных клеток, включая атеросклероз, ревматоидный артрит и аллергическую реакцию. Повышенные уровни MCP-1 были также выявлены в связи с воспалением кости и болезнью Альцгей-

мера (AD), а также при ишемии миокарда и вирусной инфекции [40].

IP-10 является членом субсемейства СХС-хемокинов, экспрессируемых моноцитами. Он играет ключевую роль в развитии иммунной системы. Интерфероном-гамма индуцируемый белок-10 (IP-10) обладает плеiotропными функциями, включая стимуляцию моноцитов, миграцию NK- и Т-клеток, регуляцию Т-клеток и созревание клеток-предшественников костного мозга, модуляцию экспрессии молекул адгезии и ингибирование ангиогенеза. IP-10 – это небольшой белок массой 10,8 кДа, который секретируется многими типами клеток: моноциты, эндотелиальные клетки и фибробласты. Он действует, связываясь с хемокиновым рецептором 3 (CXCR3) на поверхности клеток [41]. По данным Yu Chen и соавт. уровень MCP-1 и IP-10 у пациентов с крайне тяжелой степенью КИ был выше, чем у пациентов с средней и тяжелой степенью, что доказывает, что данные показатели являются биомаркерами, связанными с тяжестью заболевания COVID-19. Кроме того, авторами выявлено, что уровень IP-10 и MCP-1 был высоким у пациентов с повышенным уровнем D-димера по сравнению с пациентами с низким уровнем D-димера, следовательно данные маркеры могут быть связаны с риском развития ВТЭО [42].

F.E.R. Punzalan и соавт. при лечении пациентов с КИ на Филлипинах отметили, что IP-10 показал наилучшие прогностические свойства в отношении прогрессирования заболевания в первые 3 суток (AUC 0,81, 95% ДИ: 0,68–0,95), за ним следует IL-6 на 11–14-е сутки заболевания (AUC 0,67, 95% ДИ: 0,61–0,73). IP-10 предсказывал смертность на 11–14-е сутки болезни (AUC 0,77, 95% ДИ: 0,70–0,84), а IL-6 — после 14-х суток болезни (AUC 0,75, 95% ДИ: 0,68–0,82) [43].

Указанные маркеры воспаления имеют не только прогностическую значимость для выявления прогрессирования заболевания и развития тромботических осложнений, но также являются контролем эффективности проводимой комплексной терапии КИ. Heriansyah T. и соавт. изучили применение аскорбиновой кислоты и кальцитриола (витамин D) у пациентов с легкой степенью тяжести КИ в качестве препаратов, восстанавливающих эндотелий [44]. Результаты исследования показали, что лечение аскорбиновой кислотой и кальцитриолом снизило уровень MCP-1 и повысило уровень NO и супероксиддисмутазы. Кальцитриол значительно эффективнее повышал уровень супероксиддисмутазы по сравнению с аскорбиновой кислотой. Однако, у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести КИ Fernandes A.L. и соавт. не подтвердили эффективность однократного приема 200 000 МЕ витамина D3 по сравнению с плацебо для улучшения показателей цитокинов, хемокинов и факторов роста у госпитализированных пациентов с COVID-19 [45].

Abdeen S. и соавт. провели проспективное исследование, в котором приняли участие 176 пациентов с COVID-19, и обнаружили, что уровень α -дефензинов в

плазме крови был повышен и коррелировал с прогрессированием заболевания или смертностью, а также с уровнем IL-6 и D-димером в плазме крови [46]. IL-6 стимулировал высвобождение α -дефензинов из нейтрофилов, тем самым ускоряя коагуляцию и подавляя фибринолиз в крови человека, имитируя картину коагуляции у пациентов с COVID-19. Abu-Fanne R. и соавт. отметили, что колхицин, который подавляет высвобождение α -дефензина, подавлял прокоагулянтный эффект IL-6 *in vitro*, и у пациентов с COVID-19, принимавших колхицин, уровень α -дефензина и D-димеров в плазме был ниже, чем у тех, кто не принимал препарат [47].

Особенный интерес вызывает исследование цитокинов у пациентов, которые принимают АКТ. Mulloy V. и соавт. приводят в пример неантикоагулянтные свойства НМГ, а именно противовоспалительное действие, которое связывают с его способностью взаимодействовать с многочисленными белками – фактором роста фибробластов (fibroblast growth factor, bFGF), фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), фактором фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF), тромбоцитарным фактором 4 (platelet factor 4, PF4), антитромбином III, фактором роста фибробластов саркомы Капоши, кофактором гепарина II, гепараназой [48]. Кроме того, противовоспалительное действие гепарина связывают с его способностью повышать уровень супероксиддисмутазы в плазме, связываться с P- и L-селектином и хемокинами – IL-8, активирующим нейтрофилы протеином-2 (neutrophil activating protein-2, NAP-2), макрофагальным белком воспаления-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α) и в том же числе находится MCP-1. НМГ способны связываться с воспалительными цитокинами, обладают возможностью ингибировать хемотаксис нейтрофилов и обеспечивают защиту эндотелиальных клеток, а также имеют потенциальный противовирусный эффект, при этом НМГ имеют более длительный период полураспада по сравнению с НФГ и низкий потенциал индуцировать кровотечение [49].

Заключение

Таким образом, исследование лабораторных показателей коагуляции и воспаления может определить прогноз заболевания, выявить пациентов с повышенным риском тяжелого течения КИ и тромботических осложнений. Учитывая многогранный патогенез COVID-19, проведение лабораторной диагностики может повлиять на лечение данного заболевания и осуществлять контроль эффективности проводимой комплексной терапии. Лабораторные исследования описывают связь между воспалением и риском тромбоэмболии и выявляют потенциальный новый подход к снижению этого риска у пациентов с КИ и, возможно, при других воспалительных протромботических состояниях.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Мжаванадзе Н.Д., и др. Факторы риска развития геморрагических осложнений при профилактике ВТЭО у пациентов с COVID-19 // Флебология. – 2024. – №18(3). – С.222-231. [Agapov AB, Kalinin RE, Mzhavanadze ND, et al. Risk Factors of Bleedings in Patients with COVID-19 Receiving Anticoagulants for Venous Thromboembolism Prevention. *Journal of Venous Disorders*. 2024; 18(3): 222-231. (In Russ.)] doi: 10.17116/flebo202418031222.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Агапов А.Б. и др. Анализ факторов риска венозных тромбозомболических осложнений и различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2023. – №31(2). – С.243-50. [Kalinin RE, Suchkov IA, Agapov AB, et al. Analysis of risk factors for venous thromboembolic complications and different variants of anticoagulant therapy in patients with novel coronavirus infection. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2023; 31(2): 243-50. (In Russ.)] doi: 10.17816/PAVLOVJ110956.
- Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Мжаванадзе Н.Д., и др. Оценка показателей воспаления и апоптоза тромбоцитов у пациентов с ожирением при проведении различных видов антикоагулянтной профилактики венозных тромбозомболических осложнений на фоне COVID-19 // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2024. – Т.32, №3. – С.413-424. [Agapov AB, Kalinin RE, Mzhavanadze ND, et al. Evaluation of Inflammation and Platelet Apoptosis Parameters in Obese Patients in Various Types of Anticoagulant Prophylaxis of Venous Thromboembolic Complications in Context of COVID-19. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024; 32(3): 413-424. (In Russ.)] doi: 10.17816/PAVLOVJ631743.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Филимонов В.Б., и др. Венозные тромбозомболические осложнения у пациентов с COVID-19 во время первой и второй волн пандемии: данные реальной клинической практики // Флебология. – 2022. – №16(2). – С.122-129. [Kalinin RE, Suchkov IA, Filimonov VB, et al. Venous Thromboembolism in COVID-19 Patients During the First and the Second Waves of the Pandemic: Real-Practice Data. *Flebologiya*. 2022; 16(2): 122-129. (In Russ.)] doi: 10.17116/flebo202216021122.
- Бородина И.А., Селезнева И.А., Борисова О.В. и др. Группы крови и секреторное состояние при COVID-19. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. – 2021. – №9(4). – С.589-96. [Borodina IA, Selezneva IA, Borisova OV, et al. Blood groups and secretory state in COVID-19. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2021; 9(4): 589-596. (In Russ.)] doi: 10.23888/HMJ202194589-596.
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 368. 2020; 473-474. doi: 10.1126/science.abb8925.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, 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; 18(7): 1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д., Журина О.Н. Состояние системы гемостаза пациентов с брадикардиями после имплантации двухкамерных электрокардиостимуляторов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2021. – Т.29, №4. – С.497-504. [Kalinin RE, Suchkov IA, Povarov VO, Mzhavanadze ND, Zhurina ON. Hemostasis system in patients with bradycardias after the implantation of dual-chamber pacemakers. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021; 29(4): 497-504. (In Russ.)] doi: 10.17816/PAVLOVJ79285.
- Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017(1): 660-666. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.660.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(2): 120-8. doi: 10.1016/10.1056/NEJMoa2015432.
- Jolicoeur P, Lamontagne L. Impairment of bone marrow pre-B and B cells in MHV3 chronically-infected mice. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995; 380: 193-195. doi: 10.1007/978-1-4615-1899-0_33.
- Yang M, Ng MHL, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review) *Hematology*. 2005; 10: 101-105. doi: 10.1080/10245330400026170.
- WHO-China Joint Mission, Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), (2020). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020. In press. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Wardhani LFK, Dewi IP, Suwanto D, et al Heparin-Induced Thrombocytopenia during COVID-19 Outbreak: the Importance of Scoring System in Differentiating with Sepsis-Induced Coagulopathy. *F1000Res*. 2021; 10: 469. doi: 10.12688/f1000research.52425.2.
- Koupenova M, Corkrey HA, Vitseva O, et al. SARS-CoV-2 Initiates Programmed Cell Death in Platelets. *Circ Res*. 2021; 129(6): 631-646. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319117.
- Zaid Y, Puhm F, Allaey I, et al. Platelets can associate with sars-cov-2 rna and are hyperactivated in covid-19. *Circ Res*. 2020; 127: 1404-1418. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6): 683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020; 189(6): 1044-1049. doi: 10.1111/bjh.16749.
- Abd El-Lateef AE, Alghamdi S, Ebid G, et al. Coagulation Profile in COVID-19 Patients and its Relation to Disease Severity and Overall Survival: A Single-Center Study. *Br J Biomed Sci*. 2022; 79: 10098. doi: 10.3389/bjbs.2022.10098.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
- 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(4): 844-7. doi: 10.1111/jth.14768.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 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.
- Yang X, Yu Y, Xu J, 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(5): 475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Han W, Quan B, Guo Y, et al. The Course of Clinical Diagnosis and Treatment of a Case Infected with Coronavirus Disease 2019. *J Med Virol*. 2020; 92(5): 461-3. doi: 10.1002/jmv.25711.
- Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of Coagulation Features between Severe Pneumonia Induced by SARS-CoV2 and Non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 51(4): 1107-10. doi: 10.1007/s11239-020-02105-8.
- Long H, Nie L, Xiang X, et al. D-dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 6159720. doi: 10.1155/2020/6159720.
- Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The Procoagulant Pattern of Patients with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(7): 1747-51. doi: 10.1111/jth.14854.
- Helms J, Tacquard C, Tacquard C, et al. High Risk of Thrombosis in Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection: a Multicenter Prospective Cohort Study. *Intensive Care Med*. 2020; 46(6): 1089-98. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
- Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019 [published online ahead of print 27 March 2020]. *J Clin Invest*. doi: 10.1172/JCI137244.

34. Robba C, Battaglini D, Pelosi P, Rocco PRM. Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2. *Expert Rev Respir Med.* 2020; 14(9): 865-868. doi: 10.1080/17476348.2020.1778470.
35. Mercier O, Arthur Ataam J, Langer NB, et al. Abnormal pulmonary endothelial cells may underlie the enigmatic pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36(3): 305-314. doi: 10.1016/j.healun.2016.08.012.
36. Mir S, Nazari P, Marosi C, Moik F, et al. Low systemic levels of chemokine C-C motif ligand 3 (CCL3) are associated with a high risk of venous thromboembolism in patients with glioma. *Cancers (Basel).* 2019; 11(12): 2020. doi: 10.3390/cancers11122020.
37. Li YS, Shyy YJ, Wright JG, et al. The expression of monocyte chemoattractant protein (MCP-1) in human vascular endothelium in vitro and in vivo. *Mol Cell Biochem.* 1993; 126(1): 61-68. doi: 10.1007/BF01772208.
38. Lupieri A, Smirnova NF, Solinhac R, et al. Smooth muscle cells-derived CXCL10 prevents endothelial healing through PI3Kgamma-dependent T cells response. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(2): 438-449. doi: 10.1093/cvr/cvz122.
39. Ntanasis-Stathopoulos I, Fotiou D, Terpos E. CCL3 Signaling in the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1231: 13-21. doi: 10.1007/978-3-030-36667-4_2.
40. Brady MP, Chava S, Tandon S, et al. Serum and Urine Interferon Gamma-Induced Protein 10 (IP-10) Levels in Lupus Nephritis. *J Clin Med.* 2022; 11(11): 3199. doi: 10.3390/jcm11113199.
41. Van den Borne P, Quax PH, Hofer IE, Pasterkamp G. The multifaceted functions of CXCL10 in cardiovascular disease. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 893106. doi: 10.1155/2014/893106.
42. Chen Y, Wang J, Liu C, et al. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19. *Mol Med.* 2020; 26(1): 97. doi: 10.1186/s10020-020-00230-x.
43. Punzalan FER, Aherrera JAM, de Paz-Silava SLM, et al. Utility of laboratory and immune biomarkers in predicting disease progression and mortality among patients with moderate to severe COVID-19 disease at a Philippine tertiary hospital. *Front Immunol.* 2023; 14: 1123497. doi: 10.3389/fimmu.2023.1123497.
44. Heriansyah T, Dimiati H, Hadi TF, et al. Ascorbic Acid vs Calcitriol in Influencing Monocyte Chemoattractant Protein-1, Nitric Oxide, Superoxide Dismutase, as Markers of Endothelial Dysfunction: In Vivo Study in Atherosclerosis Rat Model. *Vasc Health Risk Manag.* 2023; 19: 139-144. doi: 10.2147/VHRM.S401521.
45. Fernandes AL, Murai IH, Reis BZ, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on cytokines, chemokines, and growth factor in patients with moderate to severe COVID-19. *Am J Clin Nutr.* 2022; 115(3): 790-798. doi: 10.1093/ajcn/nqab426.
46. Abdeen S, Bdeir K, Abu-Fanne R, et al. Alpha-defensins: risk factor for thrombosis in COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 2021; 194(1): 44-52. doi: 10.1111/bjh.17503.
47. Abu-Fanne R, Stepanova V, Litvinov RI, et al. Neutrophil α -defensins promote thrombosis in vivo by altering fibrin formation, structure, and stability. *Blood.* 2019; 133(5): 481-493. doi: 10.1182/blood-2018-07-861237.
48. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, et al. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev.* 2016; 68(1): 76-141. doi: 10.1124/pr.115.011247.
49. Araya S, Mamo MA, Tsegay YG, et al. Blood Coagulation Parameter Abnormalities in Hospitalized Patients with Confirmed COVID-19 in Ethiopia. *PLoS One.* 2021; 16(6): e0252939. doi: 10.1371/journal.pone.0252939.