

Редакционная статья

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616-005.6:616.151.5

Е.Ю. Васильева, А.И. Калининская

Особенности изменений гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

Васильева Елена Юрьевна, доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией, orcid.org/0000-0002-6310-7636

Калининская Анна Ильинична, канд. мед. наук, доцент, orcid.org/0000-0003-2316-4238

Новая коронавирусная инфекция характеризуется чрезвычайно разнообразным спектром клинических проявлений, наиболее заметную роль среди которых играют тромботические осложнения. Вирус SARS-CoV-2 способен приводить к активации системы гемостаза на различных уровнях, начиная от повреждения легочной ткани с активацией плазменного гемостаза, локального повреждения эндотелия и активации тромбоцитов в процессе болезни. Рутинное использование антикоагулянтной терапии представляется оправданным у пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, плазменный гемостаз, эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитов.

Для цитирования: Васильева Е.Ю., Калининская А.И. Особенности изменений гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (1): 5–8. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-1-5-8

Для корреспонденции: Калининская Анна Ильинична, e-mail: kalinskaya.anna@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила 02.03.2021
Принята к печати 05.03.2021

E. Yu. Vasilieva, A. I. Kalinskaya

Particularities of hemostasis changes in COVID-19 patients

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, 127473, Russian Federation

Elena Yu. Vasilieva, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Laboratory, orcid.org/0000-0002-6310-7636

Anna I. Kalinskaya, Cand. Med. Sc., Associate Professor, orcid.org/0000-0003-2316-4238

COVID-19 infection is characterized by different clinical presentations. The thrombotic complications play the leading role in COVID-19 infection. SARS-CoV-2 virus can activate hemostasis at different levels: pulmonary tissue damage with subsequent plasma coagulation activation; local endothelial dysfunction and platelet activation during the course of the disease. Routine use of the anticoagulation treatment seems reasonable in hospitalized patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, plasma coagulation, endothelial dysfunction, platelet activation.

For citation: Vasilieva E., Kalinskaya A. Particularities of hemostasis changes in COVID-19 patients. *Creative Cardiology*. 2021; 15 (1): 5–8 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-1-5-8

For correspondence: Anna I. Kalinskaya, e-mail: kalinskaya.anna@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received March 02, 2021
Accepted March 05, 2021

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) характеризуется чрезвычайно разнообразным спектром клинических проявлений, наиболее заметную роль среди которых играют тромботические осложнения [1, 2]. Вскоре после начала пандемии врачи заметили, что у пациентов с COVID-19 нередко образуются тромбозы самых разных локализаций, чаще венозные, но нередко и артериальные. Частота тромбозов глубоких вен у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией может достигать до 79% [3]. Закономерно небольшого размера тромбы находят в сосудах легких, особенно при распространенной вирусной пневмонии. По секционным данным тромбы в мелких сосудах легких встречаются в 87% случаев [4]. Описаны множественные изменения коагулограммы у больных с COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 приводит к появлению в частности таких отклонений, как: уменьшение протромбинового времени, повышение в крови уровня фибриногена и Д-димера. Стоит отметить, что степень отклонения данных маркеров имеет и прямую корреляцию с тяжестью состояния пациентов: например, повышенный уровень Д-димера чаще встречается среди пациентов реанимационных отделений, а его средний уровень в данной категории выше, чем у пациентов нереанимационного профиля [5]. По некоторым данным, большая доля пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции, имели отклонения лабораторных параметров, соответствовавшие критериям синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Использование антикоагулянтной терапии у пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией, позволило значительно снизить летальность [6].

Каков же механизм активирующего воздействия вируса SARS-CoV-2 на гемостаз? Весьма логичным было предположение, что пусковым моментом является массивное повреждение эндотелия [7, 8]. Действительно, эндотелий в принципе является функци-

ональным компонентом множества процессов, включая регуляцию реологических свойств крови, сосудистого тонуса и сопротивления, а также воспаления. При инфицировании эндотелий подвергается воздействию различных провоспалительных цитокинов, которые стимулируют экспрессию адгезивных молекул на его поверхности, а также миграцию провоспалительных клеток через сосудистую стенку. Известно, что одним из основных рецепторов, к которым тропен вирус SARS-CoV-2, является рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), в большом количестве экспрессированный на поверхности альвеолоцитов и эндотелиальных клеток. Более того, на основании литературных и полученных нами данных можно говорить о повышении эндотелиальных маркеров у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (P-селектин, фактор фон Виллебранда, ADAMTS13) [9–12]. Так, концентрация фактора фон Виллебранда при инфекции COVID-19 повышается, в то время как активность ADAMTS13, металлопротеиназы, снижающей прокоагулянтную активность фактора Виллебранда, снижается, и это коррелирует с тяжестью заболевания [9].

Все сказанное выше склоняло многих к мысли о важнейшей роли генерализованного повреждения эндотелия в тромбообразовании при COVID-19 [13]. Чтобы подтвердить это, мы провели исследование эндотелиальной дисфункции с помощью теста эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии при этой патологии в сравнении со здоровыми людьми. Известно, что данный метод очень чувствителен и закономерно меняется у больных с ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, при синдроме такоцубо и многих других патологиях, связанных с эндотелиальной дисфункцией [14–17]. Оказалось, что способность к вазодилатации у больных с COVID-19 полностью сохранена и не отличается от значений здоровых людей. Как объяснить такое противоречие? Наиболее вероятно, что имеется преимущественно ло-

кальное повреждение в сосудах легких, приводящее к значительному выбросу фактора Виллебранда и других маркеров повреждения эндотелия, но не приводящее к генерализованной дисфункции эндотелия.

Данные литературы о влиянии COVID-19 на количество тромбоцитов весьма противоречивы: по некоторым сведениям, число тромбоцитов при инфицировании значимо не меняется [18], тем не менее в целом ряде исследований у пациентов с COVID-19 была зарегистрирована тромбоцитопения [5]. В литературе существуют данные о влиянии вируса и на функциональную активность тромбоцитов. Была зафиксирована повышенная экспрессия Р-селектина – маркера, свидетельствующего о дегрануляции, а следовательно, и об активации тромбоцитов. Также было показано повышение концентрации фактора тромбоцитов 4 (PF4) – одного из компонентов тромбоцитарных гранул, выполняющего роль хемоаттрактанта для нейтрофилов [19]. Имеются данные и о прямом активирующем действии SARS-CoV-2 на тромбоциты. Эти данные представляют, с нашей точки зрения, большой интерес, так как могут объяснять отдельные случаи тромбозов, возможно, связанные с вакцинами [20, 21]. В то же время при оценке временного параметра повышения активности тромбоцитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией складывается впечатление о его вторичной природе по сравнению с активацией плазменного гемостаза: активность тромбоцитов значимо повышается на 9–10-й день болезни, в то время как плазменный гемостаз активируется уже с первых дней [22].

Активация плазменного гемостаза, по-видимому, является главной причиной коагулопатии, вызванной новой коронавирусной инфекцией. Массивное повреждение тканей и активация иммунной системы, вызванные вирусом SARS-CoV-2, могут приводить к активации плазменного гемостаза как за счет выброса тканевого фактора, так и за счет гиперпродукции различных провоспа-

лительных цитокинов (IL-6, TNF- α). Ротационная тромбоэластометрия, а также тест тромбодинамики, которые используются для оценки глобальных процессов образования и лизиса тромба, показали выраженную гиперкоагуляцию у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. У них были выявлены большие плотность и размер сгустка, а также более высокие скорости его образования. Причем эти параметры имеют положительную корреляцию с тяжестью состояния пациента [22–24]. Гиперфибринолиз как следствие массивного тромбообразования у таких пациентов выявляется и с помощью стандартной коагулограммы (повышение уровня Д-димера), и методом тромбодинамики в режиме фибринолиза [22].

Таким образом, вирус SARS-CoV-2 способен приводить к активации системы гемостаза на различных уровнях, начиная от повреждения легочной ткани с активацией плазменного гемостаза, локального повреждения эндотелия и активации тромбоцитов в процессе болезни. Рутинное использование антикоагулянтной терапии представляется оправданным у пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией. Думается, что не надо отменять при этом аспирин у тех пациентов, кому он показан (недавнее стентирование, инфаркт миокарда и др.). Надо ли расширять показания к сочетанному применению антикоагулянтов и дезагрегантов у тяжелых больных? Надо ли давать аспирин на догоспитальном этапе? В каких случаях показана антикоагулянтная терапия в профилактических дозах на догоспитальном этапе? Эти вопросы требуют проведения дальнейших исследований.

Литература [References]

1. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18: 844–7. DOI: 10.1111/jth.14768
2. Klok F., Kruip M., van der Meer N., Arbous M., Gommers D., Kant K. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients

- with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020; 191: 145–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
3. Nahum J., Morichau-Beauchant T., Daviaud D., Echegut P., Fichet J., Maillet J. et al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (5): e210478. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10478
 4. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Simona Rossi R., Pellegrinelli A., Zerbi P. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
 5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 6. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18. DOI: 10.1111/jth.14817
 7. Varga Z., Flammer A., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395: 1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
 8. Jin Y., Ji W., Yang H., Chen S., Zhang W., Duan G. et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Sign. Transduct. Target. Ther.* 2020; 5: 1–13. DOI: 10.1038/s41392-020-00454-7
 9. Mancini I., Baronciani L., Artoni A., Colpani P., Biganzoli M., Gozzi G. et al. The ADAMTS13 von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J. Thromb. Haemost.* 2020. DOI: 10.1111/jth.15191. DOI: 10.1111/jth.15191
 10. Evans P.C., Rainger G., Mason J., Guzik T., Osto E., Stamataki Z. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116: 2177–84. DOI: 10.1093/cvr/cvaa230
 11. Ward S.E., Curley F., Lavin M., Fogarty H., Karampini E., McEvoy N. et al. Von Willebrand factor propeptide in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence of acute and sustained endothelial cell activation. *Br. J. Haematol.* 2020. DOI: 10.1111/bjh.17273
 12. Bongiovanni D., Klug M., Lazareva O., Weidlich S., Biasi M., Ursu S. et al. SARS-CoV-2 infection is associated with a pro-thrombotic platelet phenotype. *Cell Death Dis.* 2021; 12: 1–10. DOI: 10.1038/s41419-020-03333-9
 13. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 3038–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623
 14. Vasilieva E., Vorobyeva I., Lebedeva A., Urazovskaya I., Kalinskaya A., Skrypnik D. et al. Brachial artery flow-mediated dilation in patients with tako-tsubo cardiomyopathy. *Am. J. Med.* 2011; 124: 1176–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.05.033
 15. Vasilieva E., Urazovskaya I., Skrypnik D., Shpektor A. Total occlusion of the infarct-related coronary artery correlates with brachial artery flow-mediated dilation in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Acute Card. Care.* 2009; 11: 155–9. DOI: 10.1080/17482940902763372
 16. Васильева Е.Ю., Воробьева И.И., Калининская А.И., Лебедева А.М., Скрыпник Д.В., Уразовская И.Л., Шпектор А.В. Эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии у пациентов с кардиомиопатией Такотсубо. *Креативная кардиология.* 2012; 6: 80–5. [Vasilieva E., Vorobyeva I., Kalinskaya A., Lebedeva A., Skrypnik D., Urazovskaya I. et al. Endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Creative Cardiology.* 2012; 6: 80–5 (in Russ.)]
 17. Лебедева А.М., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Кардиомиопатия Такотсубо (часть 1). *Креативная кардиология.* 2012; 6: 123–32. [Lebedeva A., Vasilieva E., Shpektor A. Takotsubo cardiomyopathy (part 1). *Creative Cardiology.* 2012; 6: 123–32 (in Russ.)]
 18. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J. Am. Med. Assoc.* 2020; 323: 1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
 19. Comer S., Cullivan S., Szklanna P., Weiss L., Cullen S., Kelliher S. et al. COVID-19 induces a hyperactive phenotype in circulating platelets. *PLOS Biol.* 2021; 19: e3001109. DOI: 10.1371/journal.pbio.3001109
 20. Canzano P., Brambilla M., Porro B., Cosentino N., Tortorici E., Vicini S. et al. Platelet and endothelial activation as potential mechanisms behind the thrombotic complications of COVID-19 Patients. *JACC Basic to Transl. Sci.* 2021; 6: 202–18. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.12.009
 21. Østergaard S., Schmidt M., Horváth-Puhó E., Thomsen R., Sørensen H. Thromboembolism and the Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? *Lancet.* 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00762-5
 22. Kalinskaya A., Dukhin O., Molodtsov I., Maltseva A., Sokorev D., Elizarova A. et al. Dynamics of coagulopathy in patients with different COVID-19 severity. *medRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.07.02.20145284
 23. Panigada M., Bottina N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2020. DOI: 10.1111/jth.14850
 24. Van Veenendaal N., Scheeren T., Meijer K., van der Voort P. Rotational thromboelastometry to assess hypercoagulability in COVID-19 patients. *Thromb. Res.* 2020; 196: 379–81. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.046