

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Гиматдинова Г.Р., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Хайретдинов Р.К.

Вирус SARS-CoV-2 является причиной пандемии, объявленной в 2020 году. Кроме существующих осложнений со стороны дыхательной системы, инфекция вызывает выраженные изменения в системе гемостаза, что, в ряде случаев, сопряжено с развитием тромботических осложнений. Актуальной проблемой остается вопрос об изменениях реологических свойств крови у пациентов онкогематологического профиля. Токсические химиотерапевтические агенты, прокоагуляционный настрой гемостаза при онкологических заболеваниях, иммунодефицитное состояние с высокой подверженностью к заболеванию новой коронавирусной инфекцией, в особенности, при лимфопролиферативных заболеваниях - являются безусловными факторами риска для возникновения неблагоприятных исходов у интересующей группы пациентов. В данном литературном обзоре отобраны достоверные медицинские литературные источники, в которых отражены особенности гемостаза у пациентов, перенесших COVID-19, с прицельным изучением группы больных с отягощенным онкогематологическим анамнезом.

Ключевые слова: гемостаз, коагулопатия, D-димер, COVID-19, тромбозы.

FEATURES OF HEMOSTASIS IN ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE COVID-19 (LITERATURE REVIEW)

Samara State Medical University, Samara

G.R. Gimatdinova, I.L. Davydkin, O.E. Danilova, R.K. Khayretdinov

The SARS-CoV-2 is the cause of the pandemic announced in 2020. In addition to the existing complications from the respiratory system, the infection causes pronounced changes in the hemostasis system, which, in some cases, is associated with the development of thrombotic complications. An urgent problem remains the question of changes in the rheological properties of blood in patients with oncohematological profile. Toxic chemotherapeutic agents, the procoagulation mood of hemostasis in oncological diseases, an immunodeficiency state with a high susceptibility to the disease of a new coronavirus infection, especially in lymphoproliferative diseases, are unconditional risk factors for the occurrence of adverse outcomes in the group of patients of interest. In this literature review, reliable medical literature sources have been selected, which reflect the features of hemostasis in patients who have undergone COVID-19, with a targeted study of a group of patients with a burdened oncohematological history.

Keywords: hemostasis, coagulopathy, D-dimer, COVID-19, thrombosis.

Новая коронавирусная инфекция, зарегистрированная в 2019 году, обладая высокой контагиозностью, быстро распространилась по всему миру [1, 2]. Разнообразие клинических проявлений, поражение разных возрастных групп, непредсказуемое течение, неблагоприятные исходы сделали инфекцию серьезной проблемой человечества [3-5]. В настоящее время новая коронавирусная инфекция достаточно изучена. Существуют официально доказанные данные в отношении изменения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции у пациентов, инфицированных или уже перенесших COVID-19 [6-8].

Гемостаз - защитный механизм хозяина, который не только поддерживает текучее состояние крови, но и помогает защитить целостность сосудистой системы после повреждения ткани

[9]. Решающее значение в регуляции процесса имеют тромбоциты, лейкоциты, эндотелиальные клетки, белки свертывания крови [10]. Доказано, что пациенты, встречающиеся с инфекцией COVID-19, имеют достоверное повышение показателей свертывающей системы и естественных антикоагулянтов [11]. Отдаленные микро- и макротромбозы коснулись пациентов разных областей, в особенности, имеющих злокачественные заболевания крови. Учитывая иммунодефицитное состояние пациентов с отягощенным онкогематологическим анамнезом, наиболее часто, инфекция COVID-19 у исследуемой группы протекает в тяжелой или крайне тяжелой формах, что отягощает общесоматический статус [12]. Учитывая имеющуюся по основному заболеванию коагулопатию, у пациентов предложенного профиля с более высокой

вероятностью возникают ранние или поздние тромботические осложнения [13, 14]. Актуальными остаются вопросы о длительности изменений в системе гемостаза, о возможности его коррекции, о необходимости динамического наблюдения за показателями коагулопатии. Учитывая рост смертности от негематологических причин, в данном литературном обзоре освещены особенности гемостаза у пациентов соответствующего профиля, изучив данные достоверных медицинских литературных источников [15, 16].

Цель исследования – обобщение и анализ данных исследовательской литературы о системе гемостаза пациентов онкогематологического профиля, сталкивающихся с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проведено на основании обзора научно-исследовательской литературы на двух языках (русский, английский) в электронно-поисковых системах Cochrane, eLIBRARY, EMBASE, Clinicalevidence, CentreforEvidencebasedmedicine за период 2019–2021 гг. Ключевыми словами для отбора публикаций являлись: гемостаз, коагулопатия, D-димер, COVID-19, микро и макротромбозы. В выборку были включены работы с высокой и средней цитируемостью, достаточным количеством достоверных медицинских литературных источников. Прицельно изучались исследования, содержащие метаанализ с когортным контролем, случай-контролем, или вложенным дизайн-случай-контролем, а также исследования, содержащие систематический обзор.

Учитывая предложенные критерии отбора источников достоверной медицинской литературы, была отобрана 31 работа, которые в последующем были включены в данный обзор.

Результаты и обсуждения

При тщательном изучении пациентов с новой коронавирусной инфекцией были выявлены серьезные отклонения в параметрах свертывания крови [17]. Анализ клинико-лабораторных данных в 2020 году у пациентов (средний возраст 59 лет) с различными сопутствующими заболеваниями с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения показал основные критерии гиперкоагуляционного синдрома у исследуемой группы пациентов: закономерный рост D-димера и продуктов распада фибрина по мере прогрессирования инфекции, что в дальнейшем связали с плохим прогнозом заболевания [18].

2020 год был во многом посвящен изучению особенностей коагулопатии и тромбообразования у пациентов с COVID-19. Изучение 338 пациентов в Милане, у которых в 100%

случаев проводилась тромбопрофилактика по стандартным признанным схемам, у 21% исследуемых обнаружены артериальные и венозные тромбоэмболические осложнения [19]. В Нью-Йорке зафиксировано 5 случаев крупных инсультов у пациентов молодого возраста (до 40 лет) с подтвержденной лабораторно новой коронавирусной инфекцией. Ангиографические исследования у пациентов, претерпевших отсроченное осложнение COVID-19 в виде нарушений мозгового кровообращения, показали полное нарушение проходимости по правой средней мозговой артерии с частично окклюзионным тромбом в правой сонной артерии [20]. Расследование клинического случая 75-летней пациентки с COVID-19 и подтвержденной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) показало прямую связь инфекции и вытекающего осложнения [21]. После вскрытия и гистологических исследований трупных тканей пациентов, скончавшихся в результате коронавирусной инфекции – ТЭЛА, как выяснилось, была причиной летального исхода 4 из 12 госпитализированных больных [22]. Обращает на себя внимание, зафиксированный клинический случай 64-летнего мужчины безотягощенного сердечно-сосудистого анамнеза с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, доставленного в госпиталь с обширным инфарктом миокарда [23].

Опубликованные сведения позволили ученым обнаружить взаимосвязь между показателями гемостаза и течением COVID-19 и подтолкнули на более тщательное изучение особенностей системы свертывания крови у пациентов с имеющимися коагулопатиями. Целью исследований являлась оптимизация подходов к наиболее раннему выявлению нарушений или прогрессии изменений (при имеющихся) в системе гемостаза.

Несмотря на то, что в настоящее время наиболее доступными маркерами гиперкоагуляционного синдрома являются продукты распада фибрина (Д-димер) и активное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), существует несколько дополнительных критериев коагулопатии у пациентов с COVID-19.

Комплексный анализ гемостаза у 94 пациента с обнаруженным Sars-Cov-2 отметил значительное снижение антитромбина по сравнению с контрольной группой здоровых людей [24]. Антитромбин был также значительно снижен при исследовании состояния гемостаза у интересующих пациентов с помощью тромбоэластографии на устройстве TEG; к тому же, и остальные параметры систем гемостаза были характерны для состояния гиперкоагуляции. Зафиксировано стойкое увеличение фактора VIII, фон Виллебранда (n = 11), протеина С (n = 11) [25].

Многоэтапное исследование системы гемостаза у 183 пациентов с коронавирусной пневмонией выявило значительное удлинение протромбинового времени в сравнении с контрольной группой, что интерпретировалось как один из факторов, увеличивающих вероятность наступления летального исхода [26]. Не осталась без внимания роль нейтрофилов в возникновении тромботических осложнений, в особенности, у пациентов с отягощенным онкоисторией. Участие нейтрофилов в процессе образования тромбов были охарактеризованы совершенно недавно. Считается, что они могут ускорить момент наступления тромбоза за счет высвобождения внеклеточных ловушек нейтрофилов [27]. Нейтрофилы одни из первых привлекаются к участку дисфункции эндотелия, в котором, вероятнее всего, наступит микро или макротромбоз. Несмотря на то, что точные механизмы, участвующие в активации данных клеток до конца не изучены, многочисленные исследования подчеркивают роль внеклеточных ловушек нейтрофилов в сдвиге гемостаза в сторону гиперкоагуляции [28, 29].

Особое внимание ученые всего мира уделили тромбоцитам. Анализ 192 пациентов г. Ухань выявил повышение уровня тромбоцитов, как один из факторов, связанный с повышенным риском смертности в результате отсроченных микротромбозов [30]. Полифосфаты, которые высвобождаются из микроорганизмов, активируют тромбоциты, тучные клетки и фактор XII (FXII), усиливают процессы внутреннего пути свертывания, вызывая состояние гиперкоагуляции [31].

Выводы

Медикаментозно вызванная иммуносупрессия, проявляющая себя в процессе полихимиотерапии у пациентов гематологического профиля, повышает вероятность тяжелого и крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Особенно наглядно это показано при лимфопролиферативных заболеваниях. Учитывая имеющиеся онкоассоциированные коагулопатии у пациентов со злокачественными заболеваниями крови, крайне важно знать параметры системы гемостаза, которые будут подвержены пристальному вниманию с целью мониторинга возникновения отсроченных тромботических осложнений.

Изучив обзор научно-исследовательской литературы на двух языках (русский, английский) в электронно-поисковых системах Cochrane, eLIBRARY, EMBASE, Clinicalevidence, CentreforEvidencebasedmedicine, были выявлены основные маркеры отсроченных микро и макротромбозов у интересующей группы пациентов.

Продукты распада фибрина (в частности, Д-димер), активное частичное тромбoplastинное время, протромбиновое время, антитромбин, факторы VIII, фон Виллебранда, протеин С, уровень нейтрофилов и тромбоцитов крови – одни из важных показателей, выход показателей за рамки референсных значений которых ассоциируются с высокой вероятностью наступления летального исхода от тромбоассоциированных состояний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., et.al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et.al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
3. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., et.al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., et.al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
5. Mohamadian M., Chiti H., Shoghli A., Biglari S., Parsamanesh D., Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021 Feb;23(2): e3303. doi: 10.1002/jgm.3303.
6. Fogarty H., Townsend L., Cheallagh C., Bergin C., et.al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020 Jun;189(6):1044-1049. doi: 10.1111/bjh.16749.
7. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., et.al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J ThrombHaemost.* 2020 May;18(5):1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
8. Rai P., Kumar B., Deekshit V., Karunasagar I., Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021 Jan;105(2):441-455. doi: 10.1007/s00253-020-11061-5.
9. O'Donnell J., M O'Sullivan J., Preston R. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol.* 2019 Jul;186(1):24-36. doi: 10.1111/bjh.15872.

10. Furie B., Furie B. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med.* 1992 Mar 19;326(12):800-6. doi: 10.1056/NEJM199203193261205.
11. Yu H., Qin C., Chen M., Wang W., Tian D. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Nov; 195:219-225. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.047.
12. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., et.al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
13. Klok F., Kruip M., van der Meer M., Arbous M., et.al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191: 145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
14. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Levi M., Clark C., Iba T. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):2058-2060. doi: 10.1111/jth.14866.
15. Tripodi A., Chantarangkul V., Gianniello F., Clerici M., Lemma L., et.al. Global coagulation in myeloproliferative neoplasms. *AnnHematol.* 2013 Dec;92(12):1633-9. doi: 10.1007/s00277-013-1834-x.
16. Becker R. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Jul;50(1):54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
17. Al-Ani F., Chehade S., Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020 Aug; 192:152-160. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.039.
18. Zhang Y., Cao W., Xiao M., Li Y., Yang Y., et.al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *ZhonghuaXue Ye XueZaZhi.* 2020 Mar 28;41(0): E006. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006.
19. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., et.al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul; 191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
20. Oxley T., Mocco J., Majidi S., Kellner C., Shoirah H., et.al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20): e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
21. Danzi G., Loffi M., Galeazzi G., Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020 May 14;41(19):1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
22. Wichmann D., Sperhake J., Lütgehetmann M., Steurer S., et.al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003.
23. Dominguez-Erquicia P., Dobarro D., Raposeiras-Roubin S., Bastos-Fernandez G., Iñiguez-Romo A. Multivessel coronary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia. *Eur Heart J.* 2020 Jun 7;41(22):2132. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa393.
24. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K., Li J, Liu X., Zhu C. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
25. Mauro Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., et.al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J ThrombHaemost.* 2020 Jul;18(7): 1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850.
26. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost.* 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
27. Fuchs T., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., et.al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl AcadSci U S A.* 2010 Sep 7;107(36):15880-5. doi: 10.1073/pnas.1005743107.
28. Kapoor S., Opneja A., Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. *Thromb.Res.* 2018 Oct; 170:87-96. doi: 10.1016/j.thromres.2018.08.005.
29. McDonald B., Urrutia R., Yipp B., Jenne C., Kubes P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *CellHostMicrobe.* 2012 Sep 13;12(3):324-33. doi: 10.1016/j.chom.2012.06.011.
30. Connors J., Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020 Jun 4;135(23):2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.
31. Smith S., Mutch N., Baskar D., Rohloff P., Docampo R., Morrissey J. Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis. *Proc Natl AcadSci U S A.* 2006 Jan 24;103(4):903-8. doi: 10.1073/pnas.0507195103.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Гиматдинова Гелия Рифкатовна, очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д.89.
Тел.: +79198096856,
E-mail: gimatdinova1995@icloud.com

Информация об авторах

Давыдкин Игорь Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ
443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165Б
Тел.: +7 (846) 264-79-72
E-mail: kaf_gter@samsmu.ru

Данилова Олеся Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ
443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165Б
Тел.: +7 (846) 264-79-72
E-mail: kaf_gter@samsmu.ru

Хайретдинов Раис Кэрдусович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами по-

ликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ
443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165Б
Тел.: +7 (846) 264-79-72
E-mail: kaf_gter@samsmu.ru

Поступила в редакцию 13.01.2022

Принята к публикации 19.02.2022

Для цитирования: Гиматдинова Г.Р., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Хайретдинов Р.К. Особенности гемостаза у онкогематологических больных, перенесших COVID-19 (литературный обзор). *Бюллетень медицинской науки*. 2022;1(25): 70-74.

Citation: Gimatdinova G.R., Davydkin I.L., Danilova O.E., Khayretdinov R.K. Features of hemostasis in oncohematological patients who have undergone COVID-19 (literature review). *Bulletin of Medical Science*. 2022;1(25): 70-74. (In Russ.)