

ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ SARS-COV-2

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Пожиданов А. Г.

Научные руководители: Николаева М.Г., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, Неймарк М.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО.

В исследовании изучалась связь между изменениями в системе фибринолиза и тяжестью дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. Результаты показали, что у пациентов с летальным исходом наблюдались значительно более высокие уровни t-PA и D-димера, а также сниженная активность α -2-антиплазмина. Выявлена корреляция между показателями гемостаза (ADAMTS-13, F-II, PAI-1, vWF) и респираторным индексом, что указывает на связь эндотелиальной дисфункции с тяжестью дыхательной недостаточности. Полученные данные подчеркивают необходимость пересмотра терапевтических подходов, включая акцент на фибринолитическую поддержку.

Ключевые слова: COVID-19, фибринолиз, дыхательная недостаточность, гемостаз, эндотелиальная дисфункция, D-димер, респираторный индекс, ADAMTS-13, t-PA, α -2-антиплазмин.

The study examined the relationship between changes in the fibrinolysis system and the severity of respiratory failure in patients with COVID-19. The results showed that patients with fatal outcome had significantly higher levels of t-PA and D-dimer, as well as reduced activity of α -2-antiplasmin. Statistical analysis revealed significant associations between key hemostatic markers (ADAMTS-13, coagulation factor II, PAI-1, and von Willebrand factor) and respiratory index values. These correlations demonstrate the critical role of endothelial impairment in worsening pulmonary function, suggesting potential benefits from fibrinolytic-targeted therapies.

Keywords: COVID-19, fibrinolysis, respiratory failure, hemostasis, endothelial dysfunction, D-dimer, respiratory index, ADAMTS-13, t-PA, a-2- antiplasmin.

Актуальность

Несмотря на понимание вклада коагулопатии в течение инфекции COVID-19 и определенных звеньев патогенеза, данных о связи и стадийности изменений в системе гемостаза с развитием ОРДС до сих пор недостаточно.

Цель: определить связь между изменениями в системе фибринолиза и тяжестью дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

В рамках научной работы осуществлено двухцентровое проспективное когортное исследование без рандомизации. Из первоначально отобранных 228 пациентов, госпитализированных в отделение реанимации, в окончательный анализ вошли 207 случаев после исключения 12 наблюдений с неполными данными и 9 пациентов, не требовавших ИВЛ. В результате проведенного исследования были выделены две группы сравнения: пациенты с летальным исходом (n=102) и выжившие (n=105). Все клинические и анамнестические показатели фиксировались при поступлении в ОРИТ. Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения MedCalc. Критерии отбора включали: верифицированный диагноз COVID-19 с КТ-подтвержденным поражением легких, требующим реанимационного пособия, возраст >18 лет, тяжелые формы заболевания. Исключались случаи сепсиса (из-за влияния на лабораторные параметры), беременные и пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании.

Результаты

В группе с летальным исходом были зафиксированы значительно более высокие уровни t-PA (в 1,6 раза выше медианы) и D-димера (p=0,0011); активность а-2-антиплазмина была существенно ниже. У умерших пациентов респираторный индекс также оказался значительно

ниже. Статистическая обработка данных выявила два типа значимых ($p < 0,05$), но слабых ($r < 0,3$) вида корреляционных взаимосвязей:

а) прямая зависимость – между протеолитической активностью ADAMTS-13, коагуляционным фактором II и антифибринолитическим потенциалом (а-2-антиплазмин);

б) обратная зависимость – между респираторным индексом и ингибитором фибринолиза (PAI-1), маркером эндотелиальной дисфункции (vWF), продуктом деградации фибрина (D-димер).

В ходе множественного регрессионного анализа оказалось, что концентрация vWF вносит 21% в вариабельность респираторного индекса, при этом наблюдается обратная корреляция средней силы.

Респираторный индекс служит для оценки степени тяжести легочного внутрисосудистого свертывания. В данном исследовании установлено, что значение дыхательного индекса у группы с фатальным исходом в 2,15 раза ниже, чем у выживших. Это дало повод для дальнейшего изучения взаимосвязи между тяжестью нарушений гемостаза, которые могут привести к микротромбозам в легочных сосудах, и выраженностью дыхательной недостаточности. Одной из ключевых причин тромбообразования при COVID-19 выступает эндотелиопатия, вызванная вирусной инвазией, что приводит к последующему цитокиновому шторму и снижению фибринолитической активности тучных клеток. Исследование показало, что в первые сутки низкие значения респираторного индекса были связаны с увеличением концентрации фактора Виллебранда. В группе умерших в первый день наблюдения отмечена значительно меньшая активность металлопротеиназы ADAMTS-13 ($p = 0,0037$). Также в этой же контрольной точке была зафиксирована активация пристеночного фибринолиза, что проявилось повышением уровня t-PA. Полученные результаты убедительно демонстрируют взаимосвязь между выраженностью респираторных нарушений и дисбалансом в системе гемостаза у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Эти данные обосновывают необходимость пересмотра существующих терапевтических

протоколов в пользу стратегий, направленных на коррекцию фибринолиза, а не только на антикоагулянтную терапию.

Выводы

Проведенное исследование выявило прямую зависимость между степенью респираторных нарушений и выраженностью эндотелиальной дисфункции, которая проявляется уже в первые 24 часа пребывания пациентов с тяжелыми формами COVID-19 в реанимационном отделении. Установленные нарушения фибринолитического каскада, тесно связанные с прогрессированием дыхательной недостаточности, требуют пересмотра существующих подходов к интенсивной терапии данной категории больных.

Список литературы:

1. Fogarty H., Ward S.E., Townsend L., Karampini E., Elliott S., Conlon N., Dunne J., Kiersey R., Naughton A., Gardiner M., Byrne M., Bergin C., O'Sullivan J.M., Martin-Loeches I., Nadarajan P., Bannan C., Mallon P.W., Curley G.F., Preston R.J.S., Rehill A.M., Baker R.I., Cheallaigh C.N., O'Donnell J.S. Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) Investigators. Sustained VWF-ADAMTS-13 axis imbalance and endotheliopathy in long COVID syndrome is related to immune dysfunction. *J Thromb Haemost.* 2022 Oct; 20(10): 2429-2438. <https://doi.org/10.1111/jth.15830>. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35875995; PMCID: PMC9349977.
2. Rostami M., Mansouritorghabeh H., Parsa-Kondelaji M. High levels of Von Willebrand factor markers in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2022 Aug; 22(3): 347-357. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00769-x>. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34741678; PMCID: PMC8571968.
3. Dolgushina N., Gorodnova E., Beznoshenco O., Romanov A., Menzhinskaya I., Krechetova L., Sukhikh G. Von Willebrand Factor and ADAMTS-13 Are Associated with the Severity of COVID-19 Disease. *J Clin Med.* 2022 Jul 11; 11(14): 4006. <https://doi.org/10.3390/jcm11144006>. PMID: 35887770; PMCID: PMC9317441.

4. Матвиенко О.Ю., Смирнова О.А., Лернер А.А. [и др.]. Оценка состояния системы гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией с помощью теста генерации тромбина. *Бюллетень медицинской науки*. 2021; 2(22): 95-98. https://doi.org/10.31684/25418475_2021_2_95. – EDN ZIWTZI.

5. Момот Д.А., Мамаев А.Н., Николаева М.Г. [и др.] Анализ возможностей применения нового метода определения уровня d-димера в плазме крови у больных с COVID-19 на госпитальном этапе. *Бюллетень медицинской науки*. 2023; 2(30): 79-86. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-2-79>. – EDN ZMTIJE.

6. Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Кобилянская В.А. [и др.]. Состояние системы гемостаза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Эффективность антикоагулянтной профилактики. *Бюллетень медицинской науки*. 2022; 3(27): 30-36. https://doi.org/10.31684/25418475_2022_3_30. – EDN DUWJNC.

Поступила в редакцию 09.02.2025

Принята к публикации 26.03.2025

Опубликована 27.05.2025

Как цитировать:

Пожиданов А. Г. Изменения системы фибринолиза при инфицировании SARS-CoV-2. *Scientist (Russia)*. 2025; 2 (31): 114-118.
