https://doi.org/10.29296/25877305-2021-05-02

Маркеры систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулезом хирургического профиля, перенесших COVID-19

Р.Ю. Абдуллаев[1], доктор медицинских наук, профессор,
О.Г. Комиссарова[1, 2], доктор медицинских наук,
Е.В. Красникова[1], доктор медицинских наук,
М.А. Багиров[1], доктор медицинских наук,
А.Э. Эргешов[1], доктор медицинских наук, профессор
[1]Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва
[2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

В статье представлены результаты сравнительного исследования состояния систем гемостаза и фибринолиза у 16 больных туберкулезом легких (ТЛ), перенесших COVID-19, и 18 больных ТЛ без COVID-19, поступивших в клинику Центрального научно-исследовательского института туберкулеза для хирургического лечения. У больных ТЛ, переболевших COVID-19, в предоперационном периоде выявлен гиперкоагуляционный сдвиг в плазменном компоненте системы гемостаза, сопровождавшийся гипертромбинемией и компенсаторной активацией системы фибринолиза. Об этом свидетельствовали снижение показателя активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) и повышение уровня D-димера. Анализ результатов исследования маркеров систем гемостаза и фибринолиза показал, что через 1 сут после оперативного вмешательства в обеих группах определялся гиперкоагуляционный сдвиг, определяемый по снижению показателя АПТВ, повышению уровня фибриногена, снижению тромбинового времени и уровня антитромбина III, а также увеличению уровня D-димера. Вместе с тем наиболее выраженный гиперкоагуляционный сдвиг наблюдался у пациентов с ТЛ, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, фтизиатрия, туберкулез легких, COVID-19, гиперкоагуляционный сдвиг, маркеры систем гемостаза, маркеры фибринолиза.

Для цитирования: Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Красникова Е.В. и др. Маркеры систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулезом хирургического профиля, перенесших COVID-19. Врач. 2021; 32 (5): 11–15. https://doi.org/10.29296/25877305-2021-05-02

В настоящее время в клинику поступают больные туберкулезом (ТБ) легких (ТЛ), переболевшие новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), вызываемой SARS-CoV-2, которые нуждаются в проведении оперативного вмешательства. В литературе имеются данные о том, что у больных COVID-19 наблюдаются изменения в показателях систем гемостаза

и фибринолиза [2, 3, 8]. По данным большинства авторов, у больных COVID-19 наблюдается повышение уровня D-димера – маркера наличия внутрисосудистой коагулопатии [1, 6, 7, 9, 10]. При ТЛ также часто выявляется гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза, который сопровождается явлениями латентно протекающего внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) [2, 8]. Указанные нарушения в системе гемостаза и фибринолиза могут способствовать развитию послеоперационных осложнений у больных, оперированных по поводу ТЛ. В связи с этим представляет большой интерес изучение состояния систем гемостаза и фибринолиза в предоперационном периоде у больных ТБ, перенесших COVID-19, с целью рационального построения корригирующей терапии и прогнозирования риска послеоперационных осложнений.

Целью исследования явилось изучение в сравнительном аспекте состояния систем гемостаза и фибринолиза у больных ТЛ, перенесших COVID-19, и пациентов с ТЛ без COVID-19 в анамнезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 34 больных ТБ, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 16 больных ТБ, перенесших COVID-19 (группа ТБ/COVID-19). Группу сравнения составили 18 больных ТБ без COVID-19 в анамнезе (группа ТБ). В обеих группах превалировали женщины. В 1-й группе мужчин было 5 (31,3%), а женщин – 11 (68,7%); возраст больных колебался от 24 до 63 лет. В группе сравнения было 8 (44,4%) мужчин и 10 (55,6%) женщин в возрасте 22–48 лет. Клиническая характеристика обследованных больных показала, что в группе ТБ/COVID-19 впервые выявленный ТБ диагностирован у 5 (31,2%), а в группе ТБ – у 7 (38,9%) пациентов, раннее леченный ТБ – соответственно у 11 (68,8%) и 11 (61,1%) больных.

При распределении больных по формам ТЛ установлено, что в обеих группах большинство составили пациенты с туберкулемами легких – соответственно у 12 (75,0%) и 17 (94,4%). У 3 (18,7%) пациентов группы больных ТБ/COVID-19 выявляли фиброзно-кавернозный ТБ и у 1 (6,3%) больного – цирротический ТБ. В группе ТБ у 1 (5,6%) пациента диагностировали цирротический ТБ.

Распад легочной ткани наблюдался соответственно у 5 (31,2%) и 6 (37,5%) пациентов. Бактериовыделение в группе ТБ/COVID-19 выявлено у 6 (37,5%), а в группе сравнения – у 4 (22,2%) больных.

В группе больных ТБ/COVID-19 давность COVID-19 (время с момента выздоровления от COVID-19 до поступления клинику по поводу ТБ) колебалась от 1 нед до 4 мес. У 10 (62,5%) больных давность COVID-19 составила от 1 нед до 1 мес, у 3 (18,7%) – 2 мес, у 2 (12,5%) – 3 мес, у 1 (6,3%) – 4 мес. У большинства больных (55,0%) наблюдалось легкое течение заболевания, у 7 (35,0%) – среднетяжелое течение, у 1 (5,0%) – тяжелое, еще у 1 – бессимптомное. Степень тяжести заболевания у этих больных определена согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» [4].

В условиях стационара всем больным проводили детальное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Применялись общеклинические методы обследования, лучевые методы диагностики, в том числе компьютерная томография, микробиологические методы исследования (анализ мокроты на микобактерии ТБ методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы).

Оценку плазменной системы гемостаза проводили по определению активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), тромбинового времени (ТВ), протромбинового времени с расчетом протромбинового индекса (ПИ) и концентрации фибриногена. Антисвертывающую систему оценивали по активности антитромбина III (АТ III), фибринолитическую – по концентрации D-димеров. Все показатели определялись на автоматическом коагулометре. Исследование проводили перед и через 1 сут после оперативного вмешательства. Пределы нормальных колебаний показателей системы гемостаза и фибринолиза установлены нами при обследовании 47 здоровых добровольцев.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel 2013. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением отличным от нормального [5]. Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2. Статистическую значимость демонстрировало значение вероятности $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ частоты различных отклонений в показателях коагулограммы мы начали с показателей системы свертывания крови (табл. 1). Установлено, что укоро-

чение показателя АПТВ, которое свидетельствовало о гиперкоагуляционном сдвиге, достоверно чаще наблюдалось в группе больных ТЛ, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, по сравнению с больными ТЛ без инфекции COVID-19 (соответственно 37,5 и 22,2%; χ^2=5,41; p=0,029). Увеличение показателя АПТВ, которое свидетельствовало о гипокоагуляционном сдвиге, наоборот, несколько чаще выявлялось у пациентов без COVID-19 в анамнезе. Существенные различия обнаружены при анализе частоты снижения уровня ПИ.

Снижение уровня ПИ в группе пациентов ТБ/COVID-19 наблюдалась в 3 раза чаще по сравнению с больными из группы ТБ, что свидетельствовало о наличии коагулопатии потребления (соответственно 31,3 и 11,1%; χ^2=12,06; p=0,0008). В остальных показателях системы свертывания крови (фибриноген и ТВ) между сравниваемыми группами достоверных различий не наблюдалось. Анализ частоты колебаний показателя системы антисвертывания крови (АТ III) показал, что повышение его уровня чаще выявлялось у пациентов без инфекции COVID-19 (6,2% при ТБ/COVID-19 и 18,7% – при ТБ; χ^2=7,73; p=0,009). Значительные различия между сравниваемыми группами обнаружены при анализе частоты колебаний показателя системы фибринолиза – D-димера. Установлено, что повышение уровня D-димера в группе больных ТБ/COVID-19 встречалось в 3,3 раза чаще по сравнению с пациентами из группы ТБ (соответственно 40,0 и 12,5%; χ^2=20,37; p=0,00009).

Результаты исследования средних значений и амплитуды колебаний абсолютных значений показателей системы гемостаза и фибринолиза представлены в табл. 2.

Установлено, что средний показатель АПТВ у больных ТБ/COVID-19 был достоверно ниже по сравнению с нормой, а у больных ТБ находился в пределах вариантов нормы. Маркеры системы свертывания (ТВ, ПИ и фибриноген) и антисвертывания (АТ III) крови в среднем сохранялись в пределах вариантов нормы в обеих группах. Достоверные различия между группами по этим показателям отсутствовали. Вместе с тем сравниваемые группы различались по среднему показателю D-димера (маркер ВСК). Этот показатель был достоверно выше у больных ТЛ, перенесших COVID-19, как по сравнению с нормой, так и с пациентами без COVID-19 в анамнезе (p<0,01). При этом если амплитуда индивидуальных колебания D-димера у больных ТБ/COVID-19 варьировала от 0,19 до 2,21 мг/л, то у больных ТБ – от 0,19 до 1,35 мг/л.

Проанализированы результаты исследования показателей системы гемостаза и фибринолиза до и через 1 сут после оперативного вмешательства (табл. 3).

Таблица 1

Частота различных отклонений в показателях коагулограммы у больных ТЛ, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2; %

Table 1

The frequency of various deviations in coagulogram parameters in patients with PT who have experienced SARS-CoV-2 infection; %

Показатели	Характер отклонений					
	норма		снижение		повышение	
	ТБ/COVID-19	ТБ	ТБ/COVID-19	ТБ	ТБ/COVID-19	ТБ
АПТВ	43,7	50,0	37,5	22,2*	18,7	27,8
ПИ	56,2	77,8	31,3	11,1*	12,5	11,1
АТ III	87,6	80,9	6,2	5,5	6,2	18,7*
Фибриноген	43,7	50,0	43,7	38,9	12,5	11,1
ТВ	100,0	94,4	–	–	–	5,6
D-димер	60,0	87,5	–	–	40,0	12,5*

Примечание. * – различия между группами достоверны.
Note. * the differences between the groups are significant.

Таблица 2

Средние значения и разброс показателей коагулограммы у больных ТЛ, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2; M±m, амплитуда

Table 2

The mean values and spread of coagulogram parameters in patients with PT who have experienced SARS-CoV-2 infection; M±m, amplitude

Показатели	Здоровые	Сравниваемые группы	
		ТБ/COVID-19 (n=16)	ТБ (n=18)
АПТВ, с Амплитуда	37,0±0,33 33–40	34,1±1,2* 27–49	37,4±1,2 29–49
ПИ, % Амплитуда	104,0±2,7 92–116	99,9±2,9 75–121	100,1±2,5 81–117
АТ III, % Амплитуда	100,0±0,83 85–115	100,3±2,3 89–118	97,9±2,8 84–123
Фибриноген, г/л Амплитуда	3,15±0,13 2,55–3,75	3,04±0,20 1,55–5,97	2,92±0,19 1,87–5,11
ТВ, с Амплитуда	20,2±0,89 16–24	19,1±0,5 16–24	18,7±0,5 17–26
D-димер, мг/л Амплитуда	≤0,5 0–0,5	0,77±0,18* 0,19–2,21	0,36±0,1 p_{1-2}<0,05 0,19–1,35

Примечание. * – различия со здоровыми достоверны.
Note. * the differences in those of healthy people are significant.

Таблица 3

Средние значения и разброс показателей коагулограммы у больных ТЛ, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2; M±m

Table 3

The mean values and spread of coagulogram parameters in patients with PT who have experienced SARS-CoV-2 infection; M±m

Показатели	Здоровые	Сравниваемые группы			
		ТБ/COVID-19		ТБ	
		до операции	через 1 сут после операции	до операции	через 1 сут после операции
АПТВ, с	37,0±0,33	34,1±1,2*	31,0±0,7*	37,4±1,2	35,7±0,7 p_{2-4}<0,01
ПИ, %	104,0±2,7	99,9±2,9	99,7±1,6	100,1±2,5	96,0±1,6*
АТ III, %	100,0±0,83	100,3±2,3	83,5±2,3*	97,9±2,8	92,0±2,8* $p_{1,2-4}$<0,05
Фибриноген, г/л	3,15±0,13	3,04±0,20	4,2±0,3*	2,92±0,19	3,1±0,1 p_{2-4}<0,01
ТВ, с	20,20±0,89	19,1±0,5	16,9±0,7* p_{1-2}<0,01	18,7±0,5	16,2±0,4* p_{3-4}<0,01
D-димер, мг/л	≤0,5	0,77±0,18*	1,35±0,2* p_{1-2}<0,05	0,36±0,1 $p_{1,2-3}$<0,05	0,72±0,05* $p_{2,3-4}$<0,01

Примечание. * – различия со здоровыми достоверны.
Note. * the differences in those of healthy people are significant.

Как видно из приведенных в табл. 3 данных, в группе больных ТБ/COVID-19 через 1 сут после оперативного вмешательства наблюдалось укорочение показателя АПТВ по сравнению с нормой (31,0±0,7 с при норме 37,0±0,33 с; p<0,01). В группе больных ТБ этот показатель не отличался как от нормы, так и от исходного значения (до операции – 37,4±1,2 с, после операции – 35,7±0,7 с при норме 37,0+0,33 с; p>0,01). Показатель ПИ в обеих группах существенно не изменялся через 1 сут после операции и находился на уровне нормальных значений. Уровень маркера системы антисвертывания АТ III через 1 сут после операции снижался в обеих группах по сравнению с нормой, но более значительно в группе пациентов ТБ/COVID-19 (при ТБ/COVID-19 – 83,5±2,3%, в группе ТБ – 92,0±2,8%; p<0,05). Через 1 сут после операции достоверное повышение уровня главного субстрата системы свертывания крови – фибриногена – наблюдали у больных ТБ/COVID-19 по сравнению как с нормой, так и больными ТБ (ТБ/COVID-19 – 4,2±0,3 г/л; ТБ – 3,1±0,1 г/л при норме 3,15±0,13 г/л; p<0,01). Показатель ТВ через 1 сут после операции был снижен в обеих группах пациентов как по сравнению с нормой, так и с исходными данными. Достоверных различий между группами через 1 сут после операции не наблюдалось. Уровень D-димера, повышение которого является маркером ВСК, был достоверно повышен в обеих группах по сравнению с нормой. Вместе с тем более значительно этот показатель был повышен у больных ТБ/COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ТЛ, перенесших COVID-19, в отличие от больных ТБ без коронавирусной инфекции в анамнезе в предоперационном периоде имел место гиперкоагуляционный сдвиг в плазменном компоненте системы гемостаза, сопровождавшийся гипертромбинемией и компенсаторной активацией системы фибринолиза. Об этом свидетельствовал тот факт, что у больных ТБ, перенесших COVID-19, снижение показателя АПТВ встречалось в 1,7 раза, а повышение уровня D-димера – в 5 раз чаще по сравнению с больными ТБ без COVID-19. Кроме того, по результатам исследования средних значений маркеров систем гемостаза и фибринолиза установлено, что показатель АПТВ достоверно ниже, а D-димера – существенно выше у больных ТБ, перенесших COVID-19, по сравнению с больными ТБ. Все указанные изменения свидетельствовали о наличии латентно протекающего ВСК у пациентов ТБ, перенесших COVID-19.

Анализ результатов исследования маркеров систем гемостаза и фибринолиза показал, что через 1 сут после оперативного вмешательства в обеих группах определялся гиперкоагуляционный сдвиг, что документировалось с укорочением показателя АПТВ, повышением уровня фибриногена, снижением ТВ и уровня АТ III, а также увеличением содержания в плазме крови уровня D-димера. Вместе с тем наиболее выраженный гиперкоагуляционный сдвиг наблюдался у больных ТБ, перенесших COVID-19, что свидетельствовало о повышенном риске тромбообразования в раннем послеоперационном периоде. Данные обстоятельства требуют максимально взвешенного подхода при решении вопроса о возможности оперативного лечения и выборе тактики ведения больных в пред- и послеоперационном периоде.

* * *

Конфликт интересов отсутствует.

Работа проведена при финансовой поддержке ФГБНУ «ЦНИИТ» и подготовлена в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме №0515-2015-0020 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом».

Литература/Reference

1. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Лабораторные проявления коронавирусной инфекции COVID-19. *Врач*. 2020; 31 (5): 3–6 [Abdullaev R., Komissarova O. Laboratory indicators of coronavirus infection COVID-19. *Vrach*. 2020; 31 (5): 3–6 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2020-05-01

2. Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г. Сдвиги в системе гемостаза – компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе. *Врач*. 2012; 2: 24–8 [Abdullayev R., Kaminskaya G., Komissarova O. Shifts in the hemostatic system are a component of systemic inflammatory response syndrome in pulmonary tuberculosis. *Vrach*. 2012; 2: 24–8 (in Russ.)].

3. Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Бородулин Б.Е. и др. Гематологические показатели при поражениях легких, вызванных инфекцией COVID-19. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65 (11): 676–82 [Borodulina E.A., Vasneva Zh.P., Borodulin B.E. et al. Iron metabolism and indicators reflecting its changes in pulmonary tuberculosis (review of literature). *Clinical laboratory diagnostics*. 2020; 65 (11): 67682 (in Russ.)]. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-3-149-154

4. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 10 от 08.02.2021; 260 с. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii MZ RF «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii. Versiya 10 ot 08.02.2021; 260 s. (in Russ.)].

5. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Статистические методы в медицине. М.: Практическая медицина, 2021; 136 с. [Mamaev A.N., Kudlay D.A. Statisticheskie metody v meditsine. M.: Prakticheskaya meditsina, 2021; 136 s. (in Russ.)].

6. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58 (7): 1131–4. DOI: 10.1515/cclm-2020-0198

7. Mukund K., Mathee K., Subramaniam S. Plasmin cascade mediates thrombolytic events in SARS-CoV-2 infection via complement and platelet-activating systems. *bioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.05.28.120162

8. Robson S.C., White N.W., Aronson I. et al. Acute-phase response and the hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis. *Br J Haematol*. 1996; 93 (4): 943–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1722.x

9. Stochino C., Villa S., Zucchi P. et al. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J*. 2020; 56 (1): 2001708. DOI: 10.1183/13993003.01708-2020

10. Tang N., Li D., Wang X. et al. 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

MARKERS OF THE HEMOSTATIC AND FIBRINOLYTIC SYSTEMS IN PATIENTS WITH SURGICAL TUBERCULOSIS WHO HAVE EXPERIENCED COVID-19

*Professor **R. Abdullaev**[1], MD; **O. Komissarova**[1, 2], MD; **E. Krasnikova**[1], MD; **M. Bagirov**[1], MD; Professor **A. Ergeshov**[1], MD*

[1]Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The paper presents the results of a comparative study of the hemostatic and fibrinolytic systems in 16 patients with pulmonary tuberculosis (PT), who experienced COVID-19, and in 18 patients with PT without COVID-19, who were admitted to the clinic of the Central Research Institute of Tuberculosis for surgical treatment. In the preoperative period, PT patients who had experienced COVID-19 showed a hypercoagulation shift in the plasma component of the hemostatic system, which was accompanied by hyperthrombinemia and compensatory activation of the fibrinolysis system. This was evidenced by a shortened activated partial thromboplastin time (aPTT) and an elevated D-dimer level. Analysis of the results of investigating the markers of the hemostatic and fibrinolytic systems revealed a hypercoagulation shift determined by a shortened aPTT index, an elevated fibrinogen level, a decreased thrombin time and antithrombin III level, and an increased D-dimer level in both groups one day after surgery. At the same time, the most pronounced hypercoagulation shift was observed in patients with PT who had experienced COVID-19.

Key words: *infectious diseases, phthisiology, pulmonary tuberculosis, COVID-19, hypercoagulation shift, markers of the hemostatic systems, markers of fibrinolysis.*

For citation: *Abdullaev R., Komissarova O., Krasnikova E. et al. Markers of the hemostatic and fibrinolytic systems in patients with surgical tuberculosis who have experienced COVID-19. Vrach. 2021; 32 (5): 11–15. https://doi.org/10.29296/25877305-2021-05-02*

Об авторах/About the authors: *Abdullaev R.Yu. ORCID: 0000-0002-9105-9264; Komissarova O.G. ORCID: 0000-0003-4427-3804*