

ЗНАЧЕНИЕ D-ДИМЕРА В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Караматуллаева Зебо Эркиновна, Ибрагимова Эльнара Фармановна
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

COVID-19 КУРС ПРОГНОЗИДА D-ДИМЕРНИНГ ҚИЙМАТИ

Караматуллаева Зебо Эркиновна, Ибрагимова Эльнара Фармановна
Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

THE VALUE OF THE D-DIMER IN THE FORECAST OF THE COVID-19 COURSE

Karamatullaeva Zebo Erkinovna, Ibragimova Elnara Farmanovna
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: elnara-2028@mail.ru

Резюме. Янги коронавирус инфекцияси (SARS-CoV-2) касаллигининг прогнози ва натижаси гемостазиологиянинг бузилиши билан белгиланади, бу еса ушбу касалликнинг кечилиши мураккаблаштиради. D-dimer даражасини аниқлаш COVID-19 касаллигида гемостазиология бузилишларини таххислашда касалликнинг боришини ва мумкин бўлган салбий клиник натижаларни тахмин қилиш учун жуда муҳимдир.

Калит сўзлар: D-dimer, SARS-CoV-2, COVID-19

Abstract. The prognosis and outcome of the disease of a new coronavirus infection (SARS-CoV-2) is determined by a violation of hemocoagulation, which complicates the course of this disease. Determination of the D-dimer level is crucial in the diagnosis of hemocoagulation disorders in COVID-19 disease to predict the course of the disease and possible adverse clinical outcome.

Keywords: D-dimer, SARS-CoV-2, COVID-19.

Актуальность. Опубликованные ретроспективные исследования подчеркивают высокую частоту присутствия гиперкоагуляционного синдрома при COVID-19, что является существенным предиктором развития тромботических осложнений. Так, у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, осложнение в виде тромбоэмболии, по результатам трех ретроспективных исследований составило 25-27% для венозного тромбоза и около 4% для артериального тромбоза. Важно отметить, что 81% данных тромботических событий был зарегистрирован как легочная «эмболия» [Klok FA, Kruijb MJHA, van der Meerc NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-9. *Thromb Res.* 2020; S0049-3848(20)30120-1. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.]. Повышение уровня D-димера является одним из маркеров неблагоприятного течения заболевания. В связи с вышесказанным остается актуальной проблема определения значимости лабораторных маркеров при инфекции SARS-CoV-2 для прогнозирования течения заболевания и возможного неблагоприятного клинического исхода.

Цель исследования - оценить значимость повышенного уровня D-димера в прогнозировании тяжести течения новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Проведен анализ научных публикаций о диагностической значимо-

сти уровня D-димера в прогнозировании тяжести инфекции COVID-19. С помощью ключевых слов: D-димер, SARS-CoV-2, COVID-19 проводился информационный поиск в базе данных PubMed и eLIBRARY.

Результаты. Во многих исследованиях и публикациях, посвященных COVID-19, показано, что D-димер является наиболее значимым маркером тяжести заболевания и прогнозирования риска смерти при инфекции, вызванной SARSCoV-2 [10, 11 Zhang L, et al. D-dimer levels on admission to predict inhospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020, Jun; 18 (6): 1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859. 11. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology.* 2020:201561. doi: 10.1148/radiol.2020201561.]. D-димер - это продукт распада фибрина, небольшой фрагмент белка, присутствующий в крови после разрушения тромба (процесс фибринолиза). Он называется «димер», так как содержит два соединяющихся D-фрагмента белка фибриногена. D-димеры, как продукты распада фибрина, широко используются при диагностике для исключения венозного тромбоза. Кроме того, было показано, что D-димеры обладают прогностической ценностью при различных заболеваниях, включая рак и сердечно-сосудистые заболевания. Высокая корреляция при инфицировании SARS-CoV-2 обнаружена с заболеваемостью и распространенностью венозных тромбозомболическими осложне-

ниями COVID-19, что требует своевременной диагностики и лечения для снижения смертности [Harenberg J, Favaloro E. COVID-19: progression of disease and intravascular coagulation - present status and future perspectives // Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1029–1036. doi:10.1515/cclm-2020-0502.].

Однако диагностика этих осложнений при COVID-19 может быть осложнена из-за длительного течения заболевания, во время которого врачебные манипуляции, такие как подача кислорода и интубация, могут маскировать признаки и симптомы коагулопатий. У бессимптомных пациентов диагноз коагулопатического состояния может быть пропущен, что требует лабораторного мониторинга гемостатических биомаркеров, в том числе и D-димера, особенно при тромбоэмболической стадии заболевания.

Вирус SARS-CoV-2 действует на эндотелиоциты, что приводит к повышенной свертываемости крови у больных с COVID-19. Системная эндотелиальная дисфункция может определять развитие тромбоцитопении. У больных с COVID-19 определяется нормальное или высокое количество тромбоцитов в общем анализе крови, лишь при тяжелом течении наблюдается умеренное снижение количества тромбоцитов ($100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$). Согласно данным, тромбоцитопения при инфекции COVID-19 может возникать по нескольким причинам, прямое воздействие вируса SARS-CoV-2 на кроветворение, созревание мегакариоцитов, адгезию и активацию тромбоцитов может снижать выработку тромбоцитов. Изменение тромбоцитарного звена в системе гемостаза нарушает функциональную активность системы свертывания крови и системы фибринолиза при заболевании COVID-19. После госпитализации у большинства пациентов с COVID-19 наблюдается повышение концентрации фибриногена в крови, что является компонентом острой фазы воспаления. Однако у ряда пациентов незадолго до смерти развивается тяжелая гипофибриногенемия (менее $1,0 \text{ г/л}$).

Несмотря на постоянное потребление фибриногена в процессе тромбоза, его уровень в крови остается достаточным в течение длительного времени, что свидетельствует об увеличении его синтеза в печени. При развитии тромбоза (повышенное потребление фибриногена), при развитии полиорганной недостаточности (системные нарушения микроциркуляции, особенно в печени) нарушается синтез фибриногена. Многие авторы выдвигают гипотезу о том, что изменение концентрации фибриногена как белка в острой фазе воспаления может помочь выявить группы риска среди пациентов с COVID-19. D-димер представляет собой продукт разложения фибрина, количе-

ство которого увеличивается при тромботических явлениях, что указывает на фибринолиз.

Tang с соавт. показали, что значительно повышенный уровень D-димера является одним из предикторов смерти: у умерших средний показатель составлял в среднем $2,12 \text{ мкг/мл}$ (диапазон $0,77\text{--}5,27 \text{ мкг/мл}$), в то время как у выживших - $0,61 \text{ мкг/мл}$ (диапазон $0,35\text{--}1,29 \text{ мкг/мл}$) при норме менее $0,5 \text{ мкг/мл}$. Уровень D-димера $> 2500 \text{ нг/мл}$ являлся независимым фактором риска утяжеления заболевания до критического у 4103 пациентов с подтвержденной НКИ наряду с насыщением крови кислородом $< 88\%$, уровнем ферритина $> 2500 \text{ нг/мл}$ и C-реактивного белка $> 200 \text{ мг/л}$. Пациентов, у которых уровень D-димера повышен в 3-4 раза, следует госпитализировать даже при отсутствии других симптомов тяжести состояния, поскольку это явно указывает на увеличение выработки тромбина.

L. Zhang et al в анализе Китайского регистра клинических испытаний ChiCTR2000031428, целью которого была оценка повышенного уровня D-димера в прогнозировании смертности у пациентов с COVID-19, приводит данные, что уровень D-димера при поступлении более $2,0 \text{ мкг/мл}$ (4-кратное увеличение) может эффективно прогнозировать внутрибольничную смертность у пациентов с COVID-19, и таким образом D-димер может быть ранним и полезным маркером для оптимизации терапии инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [Zhang L, et al. D-dimer levels on admission to predict inhospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost. 2020; Jun; 18 (6): 1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859.].

По данным исследования Guan и соавт., предоставивших данные о 1099 пациентах с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19, уровень D-димера в крови пациентов значительно превышает норму в сочетании с высоким уровнем C-реактивного белка. [Fogarty H., Townsend L., et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome // J Thromb Haemost. 2021; 19 (10): 2546-2553. DOI: 10.1111/jth.15490.

Так, по данным A. Porfida и R. Pola повышенные значения D-димера способствовали плохому прогнозу и высокой смертности при COVID-19 [66]. Такие высокие значения D-димера I. Leonard-Lorant et al. объясняют активацией каскада свертывания крови, вторичного по отношению к синдрому системного воспалительного ответа (SIRS) у пациентов с COVID-19 [54]. По данным другого исследования. Mucha et al. определили пороговое значение D-димера для пациентов с высоким риском как шестикратное превышение верхнего предела, то есть 3000 нг/мл эквивалентных единиц фибриногена (FEU) [63]. Исследование M. Artifoni et al. в когорте из 65 из 71 пациентов с COVID-19- ассоциированными тромбоэмбо-

лическими осложнениями показало положительную прогностическую ценность 44% и 67% для уровня D-димера $\geq 1,0$ мкг/мл и $\geq 3,0$ мкг/мл, соответственно [19]. Исследование P. Demelo-Rodriguez et al. также подтвердило связь между уровнем D-димера и риском ТГВ посредством ретроспективного анализа 156 пациентов с COVID-19, не получавших лечение в ОИТ. Они обнаружили, что уровни D-димера у этих пациентов с ТГВ составляли 4527 нг/мл по сравнению с 2050 нг/мл у пациентов без тромбоемболического осложнения [28]. Другое поперечное исследование показало, что уровни D-димера были независимо связаны с более высоким риском проксимального ТГВ, в то время как D-димер, мочевины, частота дыхания, артериальное давление, возраст ≥ 65 лет и соответствие тяжелому поражению легких по CURB-65 были независимо связаны с более высоким риском дистального ТГВ у пациентов с COVID-19. Частота ТГВ составляла 88,5% пациентов с D-димером $> 1,0$ мкг/мл по сравнению с 15,9% пациентов с COVID-19 с D-димером $< 1,0$ мкг/мл [87].

Связь между D-димером и риском развития ТЭЛА была подтверждена исследованиями I. Leonard-Lorant et al., где концентрация D-димера более 2660 мкг/л показывала 100% чувствительность и 67% специфичность [54].

Повышение уровня D-димера, у лиц с летальным исходом, и быстрое падение фибриногена, связанное с ДВС-синдромом, можно увидеть в течение 7-11 дней после появления симптомов или 4-10 дней после госпитализации. Время повышения уровня D-димера, ПВ и АЧТВ с уменьшением фибриногена и количества тромбоцитов также совпадает с продолжительностью госпитализации, очевидно, начиная с 7-10 дней после госпитализации, хотя повышение уровня D-димера может начаться на 4-й день. У тяжело больных с септическим состоянием и прогрессирующими изменениями свертывающей системы крови может развиваться ДВС-синдром, который может быть независимым от эффектов COVID-19 вследствие длительной госпитализации, искусственной вентиляции легких, суперинфекции и других причин в ОИТ [56,73,79,90].

По данным F. Zhou et al. потенциальные факторы риска, связанные с пожилым возрастом, высоким показателем оценки последовательной органной недостаточности (SOFA) и D-димером более 1 мкг/мл, могут помочь клиницистам выявлять пациентов с плохим прогнозом на ранней стадии, а длительное выделение вируса дает основание для стратегии изоляции инфицированных пациентов и оптимальных противовирусных вмешательств в будущем [89]. С помощью D-

димеров можно было отличить пациентов со средним и тяжелым заболеванием [90]. Более того, динамические изменения уровней D-димера в течение болезни предвещали плохой исход у 276 китайских пациентов [91].

Таким образом, полученные данные различных исследований доказывают диагностическую ценность D-димера для выявления нарушений в системе гемостаза и оценки тяжести воспалительной реакции. Высокий уровень D-димера при COVID-19 может быть связан со стойкими нарушениями свертывания крови, микротромботическими образованиями, тромбоемболией легочной артерии и острым инфарктом миокарда.

Литература:

1. ХГ Саттарова, ОД Ачилова, МР Баратова, НХ Исламов, ЛА Саламова, РА Орипов, ВА Мамиров. Особенности использования иммуноферментного анализа при диагностике эхинококкозов. Общество и инновации, 2020. 598-603 стр.
2. Sattarova Xulkar G'ayratovna, Khalikov Qahhor Mirzayevich, Suvonkulov Uktam Toirovich, Usarov Gafur Xusanovich. Principles of the use of antigens in the immunity diagnosis of echinococcosis disease. Thematics Journal of Social Sciences. 2022/4/8.
3. У Сувонкулов, А Мамедов, О Ачилова, Х Саттарова. Эхинококкоз печени: случай из практики. Журнал вестник врача. 1(98)170-173.
4. Jabarova Dilora, Sattarova Hulkar Gayratovna. Myocardial arrhythmia associated with the nervous system and the state of other organs pathological process. Web of Scientist: International Scientific Research Journalю 3/9, 130-134.
5. UG Xusanovich, NM Erkinovna, SH Gayratovna. The fauna of mosquitoes (diptera: phlebotomina) and its epidemiological importance in the skin leishmaniasis of Uzbekistan. Web of Scientist: International Scientific Research Journal.3/4,1123-1128.

ЗНАЧЕНИЕ D-ДИМЕРА В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Караматуллаева З.Э., Ибрагимова Э.Ф.

Резюме. Прогноз и исход заболевания новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) определяется нарушением гемокоагуляции, которая осложняет течение данного заболевания. Определение уровня D-димера имеет решающее значение в диагностике нарушений гемокоагуляции при заболевании COVID-19 для прогнозирования течения заболевания и возможного неблагоприятного клинического исхода.

Ключевые слова: D-димер, SARS-CoV-2, COVID-19.