



ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С БЕССИМПТОМНЫМ И ЛЕГКИМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

Т. Н. Гриневич, М. О. Кот, М. С. Бах, К. А. Островская

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Коронавирусная инфекция (COVID-19) характеризуется разными патофизиологическими нарушениями, включая воспаление легких и активацию системы гемостаза, называемую «COVID-19-ассоциированной коагулопатией».

Цель исследования. Изучить характер и направленность изменений в системе гемостаза у беременных с COVID-19.

Материал и методы. Всего обследованы 132 беременных в третьем триместре гестации: из них 91 пациентка с диагнозом «Вирусная инфекция SARS-CoV-2» – опытная группа; беременные женщины без коронавирусной инфекции (41 чел.) – контрольная группа. Выполнены гемостазиологические, биохимические и гематологические исследования.

Результаты. Бессимптомное течение инфекции COVID-19 зарегистрировано у 84,6% беременных опытной группы. У беременных с признаками вирусной инфекции заболевание протекало в легкой форме. Статистически значимых различий по Д-димеру между опытной и контрольной группами не выявлено, однако имело место повышение его уровня у 29,1% беременных с коронавирусной инфекцией (815-8307 нг/мл) и у 27,3% беременных из контрольной группы (703-1175 нг/мл). У беременных с подтвержденным диагнозом COVID-19 по сравнению с контролем значимо чаще наблюдалось укорочение теста АЧТВ ($p=0,032$), причем данные изменения наряду со снижением R-АЧТВ чаще встречались у лиц с клиническими проявлениями коронавирусной инфекции ($p=0,0025$). У беременных с повышенным уровнем Д-димеров наблюдался более высокий уровень СРБ ($p=0,043$), уровень протромбина был ниже ($p=0,05$), а показатель МНО – выше ($p=0,003$). Наблюдалось также снижение числа эритроцитов ($p=0,031$), повышение количества моноцитов ($p=0,0067$) и снижение доли сегментоядерных нейтрофилов ($p=0,0024$).

Выводы. Выявленные отклонения могут свидетельствовать о наличии нарушений в системе свертывания крови у беременных с бессимптомным или легким течением COVID-19 в сторону гиперкоагуляционных процессов, причем данные изменения статистически значимо чаще встречаются у лиц с клиническим проявлением коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: беременные, COVID-19, коагулопатия, Д-димер.

Для цитирования: Характер изменений гемостазиологических показателей у беременных с бессимптомным и легким течением COVID-19 / Т. Н. Гриневич, М. О. Кот, М. С. Бах, К. А. Островская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 6. С. 556-562. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-6-556-562>.

Введение

Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) представляет собой новую пандемию, или тяжелый острый респираторный синдром, вызванный вирусом SARS-CoV-2. Болезнь характеризуется разными патофизиологическими нарушениями, включая воспаление легких и активацию системы гемостаза, называемую «COVID-19-ассоциированной коагулопатией» [1, 2]. Механизм активации тромбообразования, индуцированного COVID-19, в настоящее время активно изучается. Считается, что влияние инфекции SARS-CoV-2 на коагуляцию и фибринолиз регулируется провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин (ИЛ) 1-бета, фактор некроза опухоли альфа и ИЛ-6 [3]. Важная роль в механизмах патогенеза коагулопатии отводится повреждению эндотелия. Ассоциированная с заболеванием дисфункция клеток эндотелия, вызванная инфекцией, приводит к избыточному образованию тромбина и снижению активности фибринолиза, что указывает на состояние гиперкоагуляции у пациентов с данной патологией. Гипоксия, наблюдающаяся у пациентов с тяжелой формой

COVID-19, – как следствие, так и причина микротромбоза [4]. Учитывая закономерную связь воспаления и гиперкоагуляции, предлагается рассматривать коагулопатию, индуцированную COVID-19, как неконтролируемый имунотромботический ответ на коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 [5].

Сопутствующее гипервоспаление и коагулопатия у пациентов с COVID-19 в свою очередь сопровождается широким изменением разных параметров гемостаза в сторону активации, включая Д-димер, протромбиновое время, изменение концентрации фибриногена и тромбоцитопению [6]. Причем один из наиболее потенциальных прогностических маркеров тяжести болезни и/или смертности у пациентов с данной патологией – повышенный уровень Д-димеров [7].

С ростом заболеваемости COVID-19 возросло количество случаев данной инфекции у беременных. Изменения системы гемостаза во время физиологической беременности характеризуются прокоагулянтным дисбалансом. Индукция гиперкоагуляции увеличивает риск развития осложнений и неблагоприятных исхо-

дов, связанных с инфицированием беременных SARS-CoV-2. Кроме того, новая коронавирусная инфекция существенно обостряет патологию беременности (гестационный диабет и др.) и, наоборот, патология беременности может утяжелять течение COVID-19.

В условиях пандемии COVID-19 клиницистам необходимы простые диагностические критерии, которые позволяют установить COVID-19-ассоциированную коагулопатию, определить исход и тактику дальнейшего лечения. Наиболее доступные и значимые – Д-димеры, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, количество тромбоцитов и уровень фибриногена.

Цель исследования – изучить характер и направленность изменений в системе гемостаза у беременных с COVID-19.

Материал и методы

Обследованы беременные в третьем триместре гестации (132 чел.), проходившие стационарное лечение на базе УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно»: из них 91 пациентка с диагнозом «Вирусная инфекция SARS-CoV-2» – опытная группа и 41 беременная без коронавирусной инфекции – контрольная группа. Опытная группа была разделена на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений COVID-19.

Женщины исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и сроку беременности. Возраст беременных опытной группы – от 19 до 40 лет, медиана (Me) – 29 лет, нижняя квартиль (Q25) – 25 лет, верхняя квартиль (Q75) – 32 года, срок беременности от 194 до 287 дней (Me – 258, Q25 – 208, Q75 – 273). Критериями включения были репродуктивный возраст, положительные результаты ПЦР на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке и/или выявление в крови IgM против антигенов вируса SARS-CoV-2, а также наличие информированного согласия на проведение исследования.

Возраст обследуемых контрольной группы составил от 17 до 40 лет, медиана (Me) – 30 лет, нижняя квартиль (Q25) – 27 лет, верхняя квартиль (Q75) – 34 года, срок беременности от 188 до 284 дней (Me – 282, Q25 – 225, Q75 – 273). Критерии включения в контрольную группу: репродуктивный возраст, отрицательные результаты ПЦР на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке и/или выявление в крови IgM против антигенов вируса SARS-CoV-2, а также наличие информированного согласия на проведение исследования.

Из исследования были исключены женщины, имеющие тяжелую соматическую патологию, патологию со стороны системы гемостаза, которая могла бы повлиять на результаты исследования.

Клиническое обследование женщин опытной и контрольной групп включало детальное изучение соматического, акушерского (количество беременностей и родов, число живых детей,

наличие осложнений предыдущих и текущей беременности, родов и т. д.), гинекологического и семейного анамнеза. Особое внимание уделялось выявлению клинических проявлений острой респираторной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Спектр биохимических исследований выполнялся на анализаторе Beckman Coulter AU 5800 (США). Гематологические исследования проводились с помощью высокотехнологического гематологического анализатора Sysmex XS-500i (Япония). Исследование системы гемостаза осуществлялось с помощью гемостазиологического анализатора Helena AC-4 с использованием коммерческих наборов «Helena Biosciences Europe» (Великобритания). Интерпретация полученных результатов проводилась согласно срокам гестации с использованием референтных диапазонов показателей системы гемостаза, разработанных согласно рекомендациям Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS) [8] и данным литературы, полученным разными авторами при использовании реагентов того же производителя.

Диагностика COVID-19 проводилась на основе детекции РНК коронавируса SARS-CoV-2 в биологическом материале человека методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР или ОТ-ПЦР). Исследование антител IgM и IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 выполнялось методом иммунохроматографического анализа.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Описательные статистики численных показателей представлены в виде верхней (Q75) и нижней (Q25) квартилей, медианы (Me) – Me (Q25-Q75). Категориальные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот встречаемости их возможных значений в группах. Связь между численными показателями определялась при помощи рангового коэфффициента корреляции Спирмена. Сравнение двух независимых групп по численному показателю проводили с помощью непараметрического статистического критерия U Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

В ходе клинического исследования у большинства беременных с COVID-19 отмечен отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Чаще всего встречались хронический тонзиллит (14,3%), сахарный диабет (10,9%), заболевания щитовидной железы (6,6%), хронические инфекции мочевыводящих путей (17,6%) и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (12,1%). В контрольной группе преобладали заболевания мочевыводящей системы (27,3%), сердечно-сосудистой (12,2%) и эндокринной патологии (12,2%).

Анализ акушерского анамнеза позволил выявить высокую частоту осложнений предыдущих беременностей у женщин с инфекцией COVID-19, из них: 9,9% приходилось на долю

самопроизвольных выкидышей в I и II триместрах гестации, 8,8% – на долю неразвивающейся беременности, в 1,1% случаев отмечена внематочная беременность. В контрольной группе выкидыши в анамнезе установлены у 9,8% беременных, случаи замершей беременности – у 4,9% женщин. Искусственный аборт в анамнезе отмечен у 8,8% пациенток опытной и у 7,32% женщин контрольной групп.

Бессимптомное течение инфекции COVID-19 зарегистрировано у большинства пациенток опытной группы (84,6%), у остальных беременных имелись признаки вирусной инфекции, при этом заболевание протекало в легкой форме. Основными клиническими проявлениями SARS-CoV-2 были: гипертермия (57,1%), заложенность носа или насморк (57,1%), общая слабость (28,6%), кашель (14,3%), потеря обоняния и вкуса (7,1%).

По данным рентгенологического обследования, в большинстве случаев характерные признаки вирусной пневмонии у женщин с клиническими проявлениями инфекции отсутствовали и только у одной беременной с легким течением инфекции выявлены признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии. У шести беременных опытной группы верифицированы изменения легочного рисунка (усиление/деформация), из которых только у троих имелись клинические признаки инфекции.

Средний срок родоразрешения в опытной группе составил 37,2 (35,5-39,4) недели, что статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, – 39,1 (38,7-40,0) недели ($p=0,027$). В опытной группе беременность завершилась естественными родами у 50,5% женщин, родоразрешением путем операции кесарева сечения – у 9,6% женщин. В контрольной группе роды через естественные родовые пути произошли у 70,4% женщин, путем операции кесарева сечения – у 29,6% женщин. Преждевременные роды чаще встречались у пациенток опытной группы: имели место у 9,9% женщин ($p=0,044$).

Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар в опытной группе составила на: 1' – 8,01 балла, 5' – 8,52 балла. Оценка новорожденных по шкале Апгар в контрольной группе составила на: 1' – 8,56 балла, 5' – 9,08 балла.

Данные коагулологических показателей в опытной и контрольной группах, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 1.

В ходе гемостазиологического исследования выявлено статистически значимое укорочение теста АЧТВ в группе беременных с подтвержденным диагнозом COVID-19 по сравнению с контрольной группой ($p=0,032$). Укорочение АЧТВ отмечалось у 33,3% беременных опытной и 9,1% женщин контрольной групп.

Отдельно следует отметить, что тест АЧТВ и показатель R-АЧТВ или АЧТВ-отношение были короче у лиц опытной группы с диагнозом SARS-CoV-2, у которых выявлены антитела класса IgM, являющиеся свидетельством острой текущей инфекции ($p=0,0014$ и $p=0,0053$, соответственно). Отношение АЧТВ (R-АЧТВ)

Таблица 1. – Результаты гемостазиологических тестов в опытной и контрольной группах

Table 1. – Results of hemostasiological tests in experimental and control groups

Параметры	Опытная группа	Контрольная группа	Уровень статистической значимости, p
Протромбин по Квику, %	98,4 (88,3-109,8)	98,4 (86,4-106,7)	–
Международное нормализованное отношение	0,99 (0,91-1,08)	1,02 (0,95-1,12)	–
АЧТВ, сек	26,5 (25,2-28,6)	28,45 (26,4-32,15)	0,032
R-АЧТВ	0,87 (0,80-0,96)	0,91 (0,84-1,02)	–
Фибриноген, г/л	3,63 (3,30-4,56)	4,0 (3,68-4,34)	–
Д-димеры, нг/мл	305 (106,0-629)	344 (209-703)	–

Примечание: – в этой и последующих таблицах «–» – $p>0,05$

рассчитывается по формуле: $R=АЧТВ$ пациента/ $АЧТВ$ нормальной плазмы. Снижение теста АЧТВ и R-АЧТВ свидетельствует об активации системы гемостаза по внутреннему механизму и о риске тромбообразования.

В ходе исследования особое внимание уделено высокочувствительному маркеру тромбинемии – Д-димеру. Статистически значимых различий по значениям данного показателя между опытной и контрольной группами не выявлено. Однако имело место повышение уровня Д-димеров у 29,1% беременных с коронавирусной инфекцией и у 27,3% беременных контрольной группы. Уровень Д-димеров колебался в пределах от 815 до 8307 нг/мл (min-max) в опытной группе и от 703 до 1175 нг/мл в контрольной группе. Повышенный уровень Д-димеров свидетельствует о высоком коагуляционном потенциале и риске тромбообразования [9]. Увеличение метаболита фибриногена – Д-димера – при коронавирусной патологии было отмечено ранее и описано во многих клинических исследованиях [6]. Тем не менее, клиническое значение его повышения при COVID-19 у беременных окончательно не определено.

В ходе сравнения коагулологических показателей в группе беременных с клиническими проявлениями COVID-19 и без клинических проявлений инфекции статистически значимых различий по уровню Д-димеров не выявлено. Однако отмечалось укорочение теста АЧТВ ($p=0,046$) и снижение показателя R-АЧТВ ($p=0,0025$) у беременных с клиническими признаками острой коронавирусной инфекции (табл. 2).

Средние значения протромбинового времени и показателя Международного нормализованного отношения (МНО) в опытной и контрольной группах не выходили за пределы референсных значений и не имели статистически значимых

Таблица 2. – Результаты гемостазиологических тестов у женщин с клиническими проявлениями инфекции COVID-19 и без клинических проявлений инфекции

Table 2. – Results of hemostasiological tests in women with clinical manifestations of COVID-19 infection and without clinical manifestations of infection

Параметры	Клиника есть	Клиники нет	р
Протромбин по Квику, %	98,4 (87,1-109,9)	97,3 (90,95-111,4)	–
Международное нормализованное отношение	0,92 (0,92-1,06)	1,01 (0,91-1,08)	–
АЧТВ, сек	23,2 (22,9-25,1)	27,5 (25,8-31,5)	0,046
R-АЧТВ	0,68 (0,68-0,8)	0,89 (0,83-1,01)	0,0025
Фибриноген, г/л	3,7 (3,66-4,41)	3,88(3,54-4,37)	–
Д-димеры, нг/мл	195 (16-980)	313 (106-530)	–

различий в группах. Однако у лиц с повышенным значением Д-димеров уровень протромбина был ниже ($p=0,05$), а показатель МНО выше ($p=0,003$), чем в группе женщин с нормальными значениями Д-димеров. Протромбин по Квику, отражающий содержание факторов свертывания (в процентах), и показатель МНО характеризуют внешний путь свертывания крови. Снижение протромбина наряду с повышением МНО может указывать на гипокоагуляционное состояние. Синтез факторов протромбинового комплекса происходит в печени при участии витамина К, поэтому нарушение синтетической функции печени также может приводить к удлинению протромбин-теста.

Анализ данных биохимического профиля беременных опытной и контрольной групп показал отсутствие статистически значимых различий при сравнении средних значений измеренных параметров у пациенток, кроме показателей общего билирубина и креатинина (табл. 3).

Установлено, что уровень общего билирубина выше ($p=0,0086$) у беременных с инфекцией SARS-CoV-2, чем в группе беременных без диагноза COVID-19. Уровень общего билирубина был повышен у 16,1% женщин опытной и только у одной женщины из контрольной групп. Показатель билирубина считается одним из главных лабораторных маркеров повреждения печени у пациентов с COVID-19, в особенности при прогрессировании и тяжести инфекционного процесса [10]. Повреждение печени при COVID-19 может быть обусловлено как прямым вирусным повреждением гепатоцитов и холангиоцитов, так и результатом системной воспалительной реакции, цитокиновой агрессией или лекарственной токсичностью [11].

Уровень креатинина был выше ($p=0,045$) у беременных с COVID-19, однако в обеих группах не выходил за пределы референсных значений. Креатинин в крови – показатель фильтрацион-

Таблица 3. – Данные биохимического исследования в опытной и контрольной группах

Table 3. – Data of biochemical research in experimental and control groups

Параметр	Опытная группа	Контрольная группа	р
Общий белок, г/л	60 (56-63)	60 (57-65)	–
Мочевина, ммоль/л	3,3 (2,9-4,0)	2,9 (2,42-3,7)	–
Глюкоза, ммоль/л	4,23 (3,69-4,92)	4,1 (3,7-4,8)	–
Лактат, ммоль/л	1,28 (0,99-1,55)	0,92 (0,83-1,22)	–
Креатинин, мкмоль/л	60,5 (57-71)	59 (56-71)	0,045
Общий билирубин, мкмоль/л	11,4 (9,7-14,8)	10,2 (8,9-11)	0,0086
АСТ, ЕД/л	28,5 (25-34)	27,5 (24-40,5)	–
АЛТ, ЕД/л	20 (17-30)	21 (14-27,5)	–
ЛДГ, ЕД/л	584,5 (463,5-873)	445 (378,5-551,5)	–
СРБ, мг/л	20,5 (0-37,5)	0 (0-17,0)	–
Ферритин, нг/л	17,5 (16,8-38,9)	21,1 (11-53)	–
Са, ммоль/л	2,16 (2,06-2,27)	2,16 (2,11-2,23)	–
Na, ммоль/л	140,8 (138,6-141,9)	140,6 (139-143)	–
К, ммоль/л	4,34 (4,14-4,68)	4,3 (4,06-4,79)	–
Cl, ммоль/л	103,25 (100,6-105,1)	102,45 (100,7-104,1)	–
Mg, ммоль/л	0,81 (0,78-0,95)	0,75 (0,7-0,82)	–

Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок

ной активности почек. Кроме того, на показатель креатинина в крови влияют объем мышечной массы и возраст. Так как в нашем исследовании женщины обеих групп были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела, более высокие значения креатинина у лиц с COVID-19 можно расценить как воздействие инфекции на клубочковый аппарат почек.

В ходе сравнения биохимических показателей в группе беременных с клиническими проявлениями и без клинических признаков инфекции COVID-19 статистически значимые различия выявлены только по уровню общего кальция. Хотя уровень общего кальция отмечался выше у беременных, имеющих клинические проявления инфекции COVID-19 ($p=0,033$), обращает на себя внимание, что гипокальциемия наблюдалась у 40,1% женщин опытной группы и у 17,6% беременных контрольной группы. С учетом участия ионов кальция в разных процессах каскада свертывания крови нами проанализированы взаимосвязи показателей минерального обмена и свертывающей системы крови. Однако корреляционные связи между уровнем сывороточного

кальция и гемостазиологическими показателями не отмечены.

Нам также важно было оценить связь гемостазиологических показателей с уровнем С-реактивного белка, выбранного в качестве маркера воспаления. В нашем исследовании СРБ положительно коррелировал с уровнем Д-димеров у пациенток опытной группы. Так, у женщин с повышенным уровнем Д-димеров наблюдался более высокий уровень СРБ ($p=0,043$). Повышение СРБ можно рассматривать как признак системной воспалительной реакции на инфекцию SARS-CoV-2, а также может быть связано со вторичной бактериальной инфекцией.

Сравнительная характеристика результатов гематологического обследования беременных в исследуемых группах представлена в таблице 4.

Таблица 4. – Данные гематологического обследования в опытной и контрольной группах

Table 4. – Data of hematological examination in experimental and control groups

Показатели	Опытная группа	Контрольная группа	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,08 (3,74-4,53)	4,11 (3,66-4,4)	–
Гемоглобин, г/л	119 (110-129)	117 (110-123)	–
Гематокрит, %	37,7 (34,3-40,3)	36,5 (33,5-38,6)	–
Ширина распределения эритроцитов, %	12,8 (12,63-14,0)	14 (13,3-15,2)	–
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	212 (196-261)	214,5 (184,5-244,5)	–
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	10,0 (8,2-12,8)	10,2 (8,2-11,56)	–
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4 (3-5)	4 (3-6)	–
Сегментоядерные нейтрофилы, %	67 (63-67)	69 (63-75)	–
Лимфоциты, %	21 (16-24)	21 (16-26)	–
Моноциты, %	5 (3-7)	5 (3-7)	–
Эозинофилы, %	1 (1-2)	1 (1-2)	–
СОЭ, мм/час	26 (18-35)	30 (20-37)	–

Анализ данных гематологических исследований в опытной и контрольной группах не установил статистически значимых различий средних значений изучаемых показателей. Анемия легкой степени тяжести выявлена у 17,1% беременных с COVID-19 и у 2,9% женщин из контрольной группы. Согласно данным литературы, инфекция COVID-19 стимулирует разрушение эритроцитов и формирование анемии [12].

Результаты анализа изменений числа лейкоцитов в периферической крови у беременных с COVID-19 показали, что относительная лимфоцитопения – от 5 до 18% – наблюдалась у 29,4% пациенток с коронавирусной инфекцией и у 5,9% женщин в контрольной группе. Абсо-

лютная лимфоцитопения выявлена только у женщин опытной группы (2,4%). При этом лимфоцитопенией считалось снижение количества лимфоцитов в абсолютных значениях в общем анализе крови ниже $1,0 \times 10^9/л$. Напротив, лейкоцитоз наблюдался у 35,3% лиц в опытной группе, при этом увеличение доли палочкоядерных нейтрофилов встречалось у 14,7% беременных с COVID-19. Лейкоцитоз наблюдался у 5,9% беременных контрольной группы, при этом увеличение палочкоядерных нейтрофилов в этой группе отсутствовало. Считается, что инфекция COVID-19 непосредственно поражает лимфоциты, которые выступают основным иммунным барьером против разных вирусных инфекций. При коронавирусной инфекции происходит высвобождение хемокинов и провоспалительных цитокинов. Они в свою очередь «вытягивают» моноциты и Т-лимфоциты из крови в инфицированную область, что приводит к лимфоцитопении [13].

Тромбоцитопения при COVID-19 – это состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/л$. Тромбоцитопения – это другой, менее распространенный негативный прогностический маркер коронавирусной инфекции, может быть признаком повышенного расхода клеток на процессы внутрисосудистого тромбообразования и усиленного их разрушения [13]. В ходе исследования тромбоцитопения обнаружена у 5,9% женщин из опытной и 8,8% – контрольной групп.

Ускоренное СОЭ наблюдалось у 37,8% беременных с диагнозом SARS-CoV-2 и у 29,4% женщин из контрольной группы. СОЭ – один из неспецифических воспалительных маркеров количественного определения воспалительного процесса. Корреляционная зависимость между СОЭ и уровнем СРБ («главного» маркера воспаления) в нашем исследовании не выявлена.

В ходе сравнения результатов гемостазиологического и биохимического исследования у беременных с инфекцией COVID-19 с повышенным уровнем Д-димеров выявлено статистически значимое снижение числа эритроцитов ($p=0,031$), повышение количества моноцитов ($p=0,0067$), а также снижение доли сегментоядерных нейтрофилов ($p=0,0024$). Острая вирусная инфекция, как и при COVID-19, приводит к активации моноцитов/макрофагов, которые продуцируют цитокины, такие как ИЛ-6 и фактор некроза опухоли, которые потенциально могут запускать каскад свертывания крови [14].

Выводы

Выявленные отклонения могут свидетельствовать о наличии нарушений в системе свертывания крови у беременных с бессимптомным или легким течением COVID-19 в сторону гиперкоагуляционных процессов, причем данные изменения статистически значимо чаще встречаются у лиц с клиническим проявлением коронавирусной инфекции.

Литература

- Thachil, J. SARS-2 coronavirus associated hemostatic lung abnormality in COVID-19: is it pulmonary thrombosis or pulmonary embolism? / J. Thachil, A. Srivastava // *Semin Thromb Hemost.* – 2020. – Vol. 46, iss. 7. – P. 777-780. – doi: 10.1055/s-0040-1712155.
- Levi, M. Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy—Either, Neither, or Both / M. Levi, J. Thachil // *Semin Thromb Hemost.* – 2020. – Vol. 46, iss. 7. – P. 781-784. – doi: 10.1055/s-0040-1712156.
- Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia – a review / M. J. Schultz [et al.] // *Critical Care Medicine.* – 2006. – Vol. 34, iss. 3. – P. 871-877.
- Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study / F. C. F. Schmitt [et al.] // *Ann Intensive Care.* – 2019. – Vol. 9, iss. 1. – Art. 19. – doi: 10.1186/s13613-019-0499-6.
- Evans, C. E. Hypoxia and HIF activation as a possible link between sepsis and thrombosis / C. E. Evans // *Thromb J.* – 2019. – Vol. 14, iss. 17. – Art. 16. – doi: 10.1186/s12959-019-0205-9.
- Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B. M. Henry // *Clin Chim Acta.* – 2020. – Vol. 506. – P. 145-148. – doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
- High D dimers and low global fibrinolysis coexist in COVID19 patients: what is going on in there? / C. Ibañez [et al.] // *J Thromb Thrombolysis.* – 2020. – Vol. 51, iss. 2. – P. 308-312. – doi: 10.1007/s11239-020-02226-0.
- Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture. Approved Guideline. NCCLS Document H3-A4 / National Committee for Clinical Laboratory Standards. – 5th ed. – Wayne, PA : NCCLS, 2003. – 52 p.
- Гильманов, А. Ж. D-Димер: Что? Как? У кого? С какой целью? / А. Ж. Гильманов // *Клинико-лабораторный консилиум.* – 2009. – № 6. – С. 38-46. – edn: NAZKLF.
- Lippi, G. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection / G. Lippi, M. Plebani // *Clin Chem Lab Med.* – 2020. – Vol. 58, iss. 7. – P. 1131-1134. – doi: 10.1515/cclm-2020-0198.
- Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, iss. 5. – P. 846-848. – doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи патогенеза и терапии / О. А. Громова [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* – 2020. – Т. 14, № 5. – С. 644-655. – edn: LKMMLD. – doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179.
- Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2020. – Vol. 180, iss. 7. – P. 934-943. – doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Галстян, Г. М. Коагулопатия при COVID-19 / Г. М. Галстян // *Пульмонология.* – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 645-657. – edn: DOMCKF. – doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.

References

- Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):777-780. doi: 10.1055/s-0040-1712155.
- Levi M, Thachil J. Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy—Either, Neither, or Both. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):781-784. doi: 10.1055/s-0040-1712156.
- Schultz MJ, Haitsma JJ, Zhang H, Slutsky AS. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia—a review. *Crit Care Med.* 2006;34(3):871-877.
- Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, Fleming T, Heitmeier S, Uhle F, Al-Saeedi M, Hackert T, Bruckner T, Schöchl H, Weigand MA, Hofer S, Brenner T. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):19. doi: 10.1186/s13613-019-0499-6.
- Evans CE. Hypoxia and HIF activation as a possible link between sepsis and thrombosis. *Thromb J.* 2019;17:16. doi: 10.1186/s12959-019-0205-9.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
- Ibañez C, Perdomo J, Calvo A, Ferrando C, Reverter JC, Tassies D, Blasi A. High D dimers and low global fibrinolysis coexist in COVID19 patients: what is going on in there? *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(2):308-312. doi: 10.1007/s11239-020-02226-0.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture. NCCLS Document H3-A4. 5th ed. Wayne, PA: NCCLS; 2003. 52 p.
- Gilmanov A. D-dimer: Analyte, Methods, Targets, Purposes. *Kliniko-laboratornyj konsilium.* 2009;6:38-46. edn: NAZKLF. (Russian).
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131-1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- Gromova OA, Torshin IYu, Shapovalova YuO, Kurtser MA, Chuchalin AG. COVID-19 and iron deficiency anemia: relationships of pathogenesis and therapy. *Obstetrics, Gynecology, and Reproduction.* 2020;14(5):644-655. edn: LKMMLD. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179. (Russian).
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonologiya.* 2020;30(5):645-657. edn: DOMCKF. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657. (Russian).

CHANGES IN HEMOSTASIOLOGICAL PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN WITH ASYMPTOMATIC AND MILD FORM OF COVID-19

T. N. Grinevich, M. O. Kot, M. S. Bakh, K. A. Ostrovskaya

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Coronavirus infection (COVID-19) is characterized by various abnormalities including pulmonary inflammation and activation of the hemostatic system, termed COVID-19-associated coagulopathy.

Objective. To study the nature and direction of changes in the hemostatic system in pregnant women with COVID-19.

Material and methods. A total of 132 pregnant women in the third trimester of gestation were examined: 91 patients diagnosed with SARS-CoV-2 virus infection constituted the main group and 41 pregnant women without coronavirus infection constituted the control group. Haemostasiological, biochemical and haematological investigations were performed.

Results. An asymptomatic course of COVID-19 infection was registered in 84.6% of pregnant women in the experimental group. In pregnant women with signs of viral infection, the disease course was mild. There were no statistically significant differences in D-dimer between the experimental and control groups, but there was an increase in its level in 29.1% of pregnant women with coronavirus infection (815-8307 ng/ml) and in 27.3% of pregnant women in the control group (703-1175 ng/ml). In pregnant women with a confirmed diagnosis of COVID-19, as compared to controls, a shortening of the aPTT was significantly more likely to be observed ($p=0.032$), and these changes, along with a decrease in R-aPTT, were more common in those with clinical manifestations of coronavirus infection ($p=0.0025$). Pregnant women with elevated D-dimers had a higher level of CRP ($p=0.043$), a lower prothrombin level ($p=0.05$) and a higher INR ($p=0.003$); there was also a decrease in erythrocyte count ($p=0.031$), higher monocyte count ($p=0.0067$) and a lower proportion of segmented neutrophils ($p=0.0024$).

Conclusions. The revealed abnormalities may indicate the presence of disturbances in the blood coagulation system in pregnant women with asymptomatic or mild course of COVID-19 directed towards hypercoagulable processes, and these changes are statistically significantly more common in individuals with clinical manifestations of coronavirus infection.

Keywords: pregnant women, COVID-19, coagulopathy, D-dimer.

For citation: Grinevich TN, Kot MO, Bakh MS, Ostrovskaya KA. Changes hemostasiological parameters in pregnant women with asymptomatic and mild form of COVID-19. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2023;21(6):556-562. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-6-556-562>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке внутриуниверситетского научного стартап-гранта для студентов Гродненского государственного медицинского университета (2023).

Financing. The study was supported by an intra-university scientific start-up grant for students of the Grodno State Medical University (2023).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee

Об авторах / About the authors

*Гриневич Татьяна Николаевна / Grinevich Tatiyana, e-mail: tgrinevich@yandex.by, ORCID: 0009-0005-6161-6946

Кот Максим Олегович / Kot Maksim, e-mail: sao-fake@yandex.ru

Бах Мария Станиславовна / Bakh Maria, e-mail: bakhmarie@yandex.by

Островская Ксения Александровна / Ostrovskaya Ksenia, e-mail: ostrovskayaksenia@yandex.by

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 25.08.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 20.11.2023