Научная статья
УДК 616-053: 616.98: 612.017.1
DOI: 10.17816/pmj41643-55

КОАГУЛОПАТИЯ У ДЕТЕЙ С COVID-19: ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ПЕРИОДА БОЛЕЗНИ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

О.П. Ковтун[1], О.М. Оленькова[2]*, А.В. Леонтьева[2]

[1]Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,
[2]Клинико-диагностический центр имени Я.Б. Бейкина, г. Екатеринбург,
Российская Федерация

COAGULOPATHY IN CHILDREN WITH COVID-19: FEATURES OF THE ACUTE PERIOD OF THE DISEASE AND LONG-TERM CONSEQUENCES

O.P. Kovtun[1], O.M. Olenkova[2]*, A.V. Leontieva[2]

[1]Ural State Medical University, Yekaterinburg,
[2]Clinical and Diagnostic Center named after Ya.B. Beikin, Yekaterinburg, Russian Federation

Цель. Оценить направленность изменений в системе коагуляции у детей в острый и отдаленный период после перенесенной инфекции COVID-19. Известно, что при COVID-19 происходят значительные изменения со стороны свертывающей системы крови. К настоящему времени точные патофизиологические механизмы развития COVID-19-индуцированной коагулопатии остаются невыясненными. В большинстве случаев в литературе описываются изменения со стороны свертывающей системы при COVID-19 у взрослых пациентов. Но следует помнить, что большинство базовых коагуляционных тестов в значительной мере зависят от возраста.

Материалы и методы. Проведено когортное ретроспективное исследование, в которое вошли результаты обследования детей от одного до 18 лет с подтвержденной COVID-19-инфекцией с целью оценки направленности изменений в системе коагуляции у детей в острый и в отдаленный период после COVID-19. Комплекс исследований включал в себя показатели оценки сосудисто-тромбоцитарного (количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов) и плазменно-коагуляционного (МНО, АПТВ, тромбиновое время, уровень фибриногена, антитромбин-III, РФМК, лизис эуглобулинов, уровень D-димера)

© Ковтун О.П., Оленькова О.М., Леонтьева А.В., 2024
тел. +7 902 871 81 74
e-mail: dcldvir@mail.ru
[Ковтун О.П. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, ORCID: 0000-0002-4462-4179; Оленькова О.М. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, заведующая лаборатории вирусологии, ORCID: 0000-0001-7360-5535; Леонтьева А.В. – врач лаборатории гемостаза, ORCID: 0009-0005-6737-9945].

© Kovtun O.P., Olenkova O.M., Leontieva A.V., 2024
tel. +7 902 871 81 74
e-mail: dcldvir@mail.ru
[Kovtun O.P. – DSc (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, ORCID: 0000-0002-4462-4179; Olenkova O.M. (*contact person) – PhD (Medicine), Head of the Laboratory of Virology, ORCID: 0000-0001-7360-5535; Leontieva A.V. – Physician, Hemostasis Laboratory, ORCID: 0009-0005-6737-9945].

звеньев гемостаза. Всего обследовано 130 детей основной группы наблюдения и 113 – контрольной группы (здоровые дети).

Результаты. Установлено, что острый период новой коронавирусной инфекции у детей характеризуется наличием изменений со стороны системы гемостаза, причем нарушения затрагивают все звенья – сосудисто-тромбоцитарное, плазменно-коагуляционное и систему фибринолиза независимо от тяжести течения инфекции. Изменения сохраняются по прошествии 4–4,5 месяца после перенесенного COVID-19.

Выводы. Наибольшую настороженность вызывает здоровье детей младшего возраста (1–5 лет). Как в дебюте COVID-19, так и в постковидный период у этих пациентов было выявлено максимальное число отклонений, и наибольшее количество детей имели эти изменения. Наиболее благополучное состояние системы свертывания крови определяется в старшей возрастной группе (дети 11–18 лет). Несмотря на то, что дебют заболевания у детей сопровождается значительными изменениями показателей гемостаза, что характерно для COVID-19, в постковидный период практически все показатели достигли своих оптимальных значений. Полученные данные подтверждают мнение, что одним из осложнений COVID-19 является развитие коагулопатии, которая, в свою очередь, может привести к тромбозам в крупных и мелких сосудах, а угнетение фибринолиза (гипофибринолиз) может быть предиктором тромбоэмболических осложнений. Дети, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, формируют группу риска по развитию вышеназванных осложнений и требуют к себе более пристального внимания, возможно, диспансерного наблюдения на длительный период после заболевания.

Ключевые слова. Дети, COVID-19, гемостаз, коагулопатия.

Objective. To assess the orientation of changes in the coagulation system in children in the acute and long-term periods after COVID-19 infection.

Materials and methods. The results of the examination of children aged from 1 to 18 with confirmed COVID-19 infection were included in a cohort retrospective study conducted in order to assess the orientation of changes in the coagulation system in children in the acute and long-term period after COVID-19 infection. The set of examinations included indicators for assessing vascular-platelet (platelet count, platelet aggregation) and plasma-coagulation (INR, APTT, thrombin time, fibrinogen level, antithrombin III, SFMC, euglobulin lysis, D-dimer level) links of hemostasis. 130 children comprising the main observation group and 113 children of the control group (healthy children) were examined.

Results. It was determined that the acute period of a new coronavirus infection in children is characterized by changes in the hemostasis system, and disturbances affect all links - vascular platelet, plasma coagulation and fibrinolysis system, not depending on the severity of the infection. The changes persist within 4–4.5 months after the infection.

Conclusion. Younger children (1–5 years old) are the most alert. Both in the debut of COVID-19 and in the postcovid period, the maximum number of abnormalities was revealed in these patients and the largest number of children had these changes. The most favorable state of the blood coagulation system is determined in the older age group (children 11–18 years old). Despite the fact that the onset of the disease in children is accompanied by significant changes in hemostasis indicators, which is typical for COVID-19, in the post-ovarian period, almost all indicators reached their optimal values. The data obtained confirm the opinion that one of the complications of COVID-19 is the development of coagulopathy, which in turn can lead to thrombosis in large and small vessels, and inhibition of fibrinolysis (hypofibrinolysis) can be a predictor of thromboembolic complications. Children who have suffered a new coronavirus infection form a risk group for the development of the above-mentioned complications and require more attention, possibly follow-up for a long period after the disease.

Keywords. Children, COVID-19, hemostasis, coagulopathy.

Введение

Известно, что COVID-19 ассоциируется с изменениями в свертывающей системе крови. Как правило, при новой коронавирусной инфекции (НКВИ) развиваются тромботические осложнения [1]. Клиническими проявлениями нарушений гемостаза могут быть геморрагический, цитопенический или тромбогеморрагический синдромы [2]. Характерной особенностью этого заболевания является развитие микроангиопатии в виде деструктивного тромбоваскулита и микротромбозов капилляров легочной артерии [3]. Есть предположение, что важным звеном патогенеза COVID-19 является вирусное поражение сосудов микроциркуляторного русла (эти данные, однако, остаются противоречивыми) [4; 5]. При этом наблюдаются полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, ветвей легочной артерии и сладж эритроцитов, а также периваскулярные и интраваскулярные кровоизлияния [6]. Точные патофизиологические механизмы гемостазиологических изменений к настоящему времени остаются невыясненными [7; 8].

С одной стороны, дисфункция эндотелиальных клеток, вызванная COVID-19, приводит к избыточному образованию тромбина и подавлению фибринолиза, что указывает на состояние гиперкоагуляции у пациентов с инфекцией [9]. С другой стороны, при вирусной инфекции происходит стимуляция нейтрофильного ряда лейкоцитов, представляющая собой первую линию защиты организма. Клетки мигрируют к очагу воспаления, продуцируют активные формы кислорода, интерлейкины, хемокины, а также формируют нейтрофильные внеклеточные «ловушки» (NETs-neutrophil extracellular traps) [10]. Помимо антимикробной (фагоцитарной) функции, NETs играют фундаментальную роль для прокоагулянтных эффектов, состоящих из тромбоцитов, фактора фон Виллебранда, тканевого фактора, внеклеточных гистонов, сериновых протеаз нейтрофильных клеток и фибриногена [11]. Сформированные тромбоцитарно-нейтрофильные агрегаты усиливают образование NETs, что приводит к выраженным нарушениям коагуляционного равновесия в сторону гиперкоагуляции [12].

Зачастую изменения в свертывающей системе крови при НКВИ бывают скрыты и нераспознанны, но играют важную роль в патогенезе и клинических проявлениях [2].

При SARS-CoV-2-инфекции в крови заболевших происходит усиленное образование фибринового сгустка. Увеличение белков острой фазы воспаления при COVID-19 приводит к нарастанию концентрации фибриногена (как одного из острофазовых белков). Одновременно с этим наблюдается и увеличение агрегационной способности тромбоцитов, что вызывает инициацию с последующим усилением и распространением коагуляционного процесса [12]. По данным ряда авторов, в начале заболевания, как правило, развивается гиперкоагуляция без признаков потребления и ДВС-синдрома. Отмечается значительное увеличение уровня D-димера, незначительное повышение протромбинового времени (ПВ), концентрации фибриногена [2].

В начале заболевания может наблюдаться незначительный тромбоцитоз. Есть данные, что тромбоцитопатия является характерной чертой НКВИ, включающая в себя как тромбоцитопении, так и гиперактивацию тромбоцитов, что приводит к развитию гиперкоагуляции и дисфункции иммунного ответа. Кроме того, существует мнение, что SARS-CoV-2 напрямую влияет на тромбоциты, приводя к усилению апоптоза [13]. Известно, что у пациентов с COVID-19 может развиться гиперкоагуляционное состояние, но не коагулопатия потребления, как при ДВС и сепсис-индуцированной коагуляции [14].

В большинстве случаев в литературе описываются изменения со стороны свертывающей системы при COVID-19 у взрослых пациентов [3; 4; 15; 16]. Однако следует помнить, что большинство базовых коагуляционных тестов в значительной мере зависят от возраста (особенно в течение первого года жизни). Поэтому изменения в коагулограмме взрослых, возможно, не всегда будут совпадать с изменениями гемостаза у детей. Тем не менее в настоящее время уже есть некоторые данные о том, как влияет SARS-CoV-2 на систему свертывания крови у детей.

Известно, что тромботическая ангиопатия (ТМА) у детей является одним из основных звеньев патогенеза мультисистемного воспалительного синдрома (МВС), ассоциированного с НКВИ [7]. C. Diorio et al. показали, что у 38 % пациентов педиатрического профиля с инфекцией SARS-CoV-2 (даже если у них были минимальные клинические симптомы или бессимптомное течение) присутствуют признаки активации комплемента – биомаркера, связанного с повреждением кровеносных сосудов, что соответствует клинико-диагностическим критериям тромботической микроангиопатии, являющейся основной из причин тяжелого течения НКВИ у взрослых [17]. По данным других авторов, SARS-CoV-2 – это респираторная инфекция, которая вызывает активацию системы гемостаза, проявляющаяся как иммунотромбоз или тромбовоспаление. В свою очередь эти процессы приводят к развитию альвеолярных васкулитов и могут служить триггером формирования пневмоний [8]. Высокий уровень D-димера у пациентов в возрасте 0–18 лет может свидетельствовать о наличии риска развития тромботических осложнений [5]. В ряде публикаций есть данные, что у детей при COVID-19 наблюдается повышенная активация тромбоцитов, что, в свою очередь, способствует образованию тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов. Эти данные позволяют предположить, что при НКВИ имеется дисфункция тромбоцитов [18].

Таким образом, данные о состоянии гемостаза у детей в острый период болезни немногочисленны. Нет и достаточной информации о последствиях перенесенной SARS-CoV-2-инфекции. Исследование изменений коагуляционных показателей у детей при COVID-19 в разные периоды может помочь спрогнозировать развитие осложнений со стороны свертывающей системы крови у ребенка, а значит, и предпринять необходимые профилактические и терапевтические мероприятия.

Цель исследования – оценить направленность изменений в системе коагуляции у детей в острый и отдаленный период после COVID-19.

Материалы и методы исследования

Проведено когортное ретроспективное исследование, в которое вошли результаты обследования детей от года до 18 лет с подтвержденной COVID-19-инфекцией в период 2020–2022 гг. в городе Екатеринбурге. Выделены три возрастные группы: 1–5; 6–10 и 11–18 лет, сформированные согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу [19]. Пациенты были обследованы в острый период SARS-CoV-2-инфекции (1-е исследование, 5,4 ± 0,61 сут) и в отдаленный после болезни период (2-е исследование, 131,8 ± 10,05 сут). Для анализа полученных результатов использовали показатели коагулограммы здоровых детей аналогичного возраста, которые составили контрольную группу (табл. 1).

Комплекс исследований включал в себя показатели оценки сосудисто-тромбоцитарного (количество тромбоцитов, агрегация

тромбоцитов) и плазменно-коагуляционного (МНО, АПТВ, тромбиновое время, уровень фибриногена, антитромбин-III, РФМК, лизис эуглобулинов, уровень D-димера) звеньев гемостаза.

Таблица 1

Количество обследованных детей с COVID-19

Возраст, лет	1-е исследование	2-е исследование	Контрольная группа
1–5	25	15	42
6–10	29	17	34
11–18	76	20	37
Всего	130	52	113

Количество тромбоцитов оценивали на гематологическом анализаторе XS-1000i. Функциональную активность тромбоцитов исследовали на оптическом агрегометре Chronolog-570, индуктором агрегации служила аденозиндифосфорная кислота (ADF Chronopar). Определение фибриногена и других коагуляционных параметров проводили на автоматическом коагулогическом анализаторе Sysmex-5100c с использованием фирменных закрытых аналитических систем.

Фибринолитическую активность плазмы оценивали по времени лизиса эуглобулинового сгустка.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows. Значимость различий средних величин и частоты выявляемости признаков в различных группах оценивали с помощью параметрических критериев с использованием *t*-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Родители детей или опекуны подписывали добровольное письменное согласие на обследование. Критериями включения были возраст пациентов и наличие подтвержденного диагноза COVID-19 (U 07.1).

Результаты и их обсуждение

COVID-19 у детей, находящихся под наблюдением ($n = 130$), преимущественно протекал в средней степени тяжести ($n = 110$; 84,0 %), тяжелое течение наблюдали у 9 пациентов (6,9 %), легкое – в 11 случаях (8,5 %) (табл. 2).

Таблица 2

Течение COVID-19 у детей в разных возрастных группах, $n = 130$

Возраст, лет	Степень тяжести		
	Легкая, n/ %	Средняя, n/ %	Тяжелая, n/ %
1–5	1 / 4	21 / 84	3 / 12
6–10	2 / 6,9	21 / 72	6 / 20,7
11–18	8 / 10,5	68 / 89,5	–
Всего	11 / 8,5	110 / 84,6	9 / 6,9

Установлено, что у детей в начале заболевания, независимо от его тяжести, снижены следующие показатели: агрегация тромбоцитов (1–5 лет: $p = 0,02$; 6–10 лет: $p < 0,01$; 11–18 лет: $p < 0,001$) и тромбиновое время ($p < 0,001$ для всех возрастных групп). В связи с тем что при НКВИ увеличивается продукция белков острой фазы воспаления, в частности фибриногена [12], укорочение тромбинового времени может быть вызвано увеличением концентрации этого белка в крови у детей ($p < 0,001$). Закономерно, что при наличии высокого уровня фибриногена и снижении времени образования тромба в плазме крови пациентов отмечается увеличение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) ($p < 0,001$). Наряду с этим выявлено и увеличение содержания продуктов деградации фибрина – D-димера ($p < 0,001$). Кроме того, со стороны свертывающей системы крови отмечается значительное увеличение времени лизиса эуглобулинов ($p < 0,001$), что свидетельствует об угнетении фибринолиза и развитии

предтромботического состояния вследствие гиперкоагуляции.

Для детей младшей возрастной группы (1–5 лет) также установлены предрасполагающие факторы развития гиперкоагуляции. Среди них – наличие тромбоцитоза ($p = 0,02$), снижение значения МНО ($p < 0,001$) и АПТВ ($p < 0,001$), табл. 3.

Известно, что представленные выше показатели (АПТВ, концентрация фибриногена, РФМК, агрегация тромбоцитов, D-димер) используются как диагностические критерии гиперкоагуляционного синдрома [2]. Нами проведен анализ, позволяющий определить, как часто выявлялись изменения маркеров гемостаза (рис. 1, *а–в*).

Показано, что наиболее отличающимся от нормального значения показателем было время лизиса эуглобулинов – этот маркер значительно увеличен у большей части детей (80 % среди детей 1–5 лет, 62,1 % – 6–10 лет, 65,8 % – 11–18 лет). По данным Г.М. Галстяна, повышенная концентрация D-димера наблюдается только у 43 % пациентов с нетяжелым течением заболевания и у 60 % с тяжелым течением COVID-19 [20]. В нашем исследовании доля детей с повышенным содержанием в крови D-димера составила 19,7; 28,0 и 31,0 % (у детей 11–18; 1–5 и 6–10 лет соответственно). Пациенты, у которых регистрируется высокий уровень D-димера, попадают в группу риска венозных тромбоэмболических осложнений [2].

Установлено, что показатель агрегации тромбоцитов ниже референсных значений практически с одинаковой частотой встречался у всех пациентов, независимо от возраста (40; 37,9; 51,3 % соответственно у детей 1–5, 6–10 и 11–18 лет). Аналогичная ситуация регистрировалась в отношении АПТВ – время было ниже нормы у 28,9–44,0 % пациентов. Высокую концентрацию РФМК чаще регистрировали у детей старше 11 лет (53,9 против 28,0 и 27,6 % детей 1–5 и 6–10 лет), $p < 0,01$. В этой же группе наблюдения достоверно чаще отмечена повышенная концентрация фибриногена ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание факт наличия в возрастной группе 11–18 лет детей как с тромбопенией (15,8 %), так и с тромбоцитозом (17,11 %).

Таблица 3

Результаты коагулограммы детей в острый период COVID-19, $M \pm m$

Показатель	Возраст, лет								
	1–5			6–10			11–18		
	Группа наблюдения, $n = 25$	Контрольная группа, $n = 42$	p	Группа наблюдения, $n = 29$	Контрольная группа, $n = 34$	p	Группа наблюдения, $n = 76$	Контрольная группа, $n = 37$	p
Тромб., 10^9/л	369,60 ± 19,88	323,5 ± 9,95	0,02	298,20 ± 15,96	307,1 ± 6,57		265,00 ± 13,85	270,3 ± 9,18	
Агрег.tr, %	60,60 ± 2,09	65,8 ± 1,13	0,02	59,60 ± 2,25	66,5 ± 1,46	0,01	56,20 ± 1,58	64,9 ± 1,04	< 0,001
МНО	0,90 ± 0,02	1 ± 0,01	< 0,001	1,00 ± 0,01	1 ± 0,008		1,00 ± 0,01	1,00 ± 0,01	
АПТВ (АЧТВ), с	32,00 ± 0,95	35,8 ± 0,54	< 0,001	33,70 ± 1,38	34,9 ± 0,53		33,10 ± 0,67	34,1 ± 0,56	
Тромб. время, с	16,50 ± 0,18	18,2 ± 0,17	< 0,001	17,30 ± 0,20	18,2 ± 0,162	< 0,001	16,80 ± 0,12	18,3 ± 0,12	< 0,001
Фибриноген, г/л	3,10 ± 0,15	2,5 ± 0,07	< 0,001	2,80 ± 0,14	2,40 ± 0,055	< 0,001	3,40 ± 0,10	2,5 ± 0,06	< 0,001
АТ – III %	108,80 ± 5,45	109,5 ± 1,41		107,50 ± 3,16	106,60 ± 1,18		105,00 ± 1,92	105,3 ± 1,24	
РФМК, нмоль/л	5,90 ± 0,37	4,7 ± 0,16	< 0,001	5,80 ± 0,34	4,50 ± 0,176	< 0,001	6,70 ± 0,24	5,2 ± 0,13	< 0,001
Лизис эуглобулинов, мин	28,10 ± 3,87	9,5 ± 0,5	< 0,001	17,60 ± 2,63	7,30 ± 0,244	< 0,001	18,90 ± 1,39	7,00 ± 0,24	< 0,001
D-димер, мкг/л	1684,10 ± 585,6	188,7 ± 22,7	< 0,001	7473,14 ± 3392,7	172,2 ± 18,64	< 0,001	2868,70 ± 1401,88	211,58 ± 29,43	< 0,001

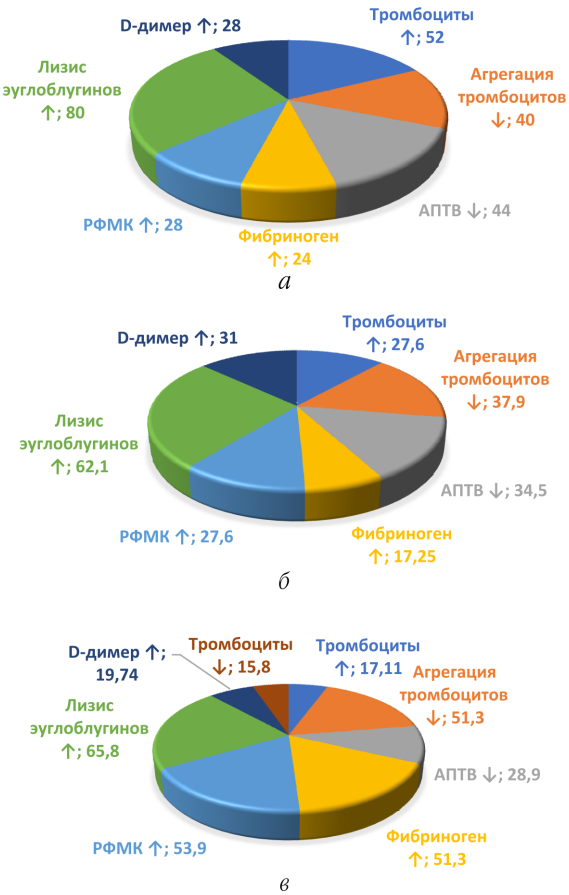

Рис. 1. Удельный все детей, имеющих изменения в коагулограмме в острый период COVID-19, %: а – дети в возрасте 1–5 лет; б – 6–10 лет; в – 11–18 лет

Таким образом, в острый период COVID-19 у детей имеются весомые изменения со стороны свертывающей системы крови, притом что максимальное количество пациентов, находящихся под нашим наблюдением, перенесли НКВИ в легкой или среднетяжелой форме (93 %). Выявленные отклонения касались сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, а также системы фибринолиза.

По данным ряда авторов, у больных НКВИ наблюдается увеличение агрегации тромбоцитов [2; 12]. В нашем исследовании у всех детей, напротив, – регистрируется снижение данного показателя. Возможно, что SARS-CoV-2 оказывает непосредственное влияние на тромбоциты, меняя свойства кровяных клеток [21].

Изменения маркеров, характеризующих коагуляционное звено гемостаза (снижение тромбинового времени, увеличение содержания фибриногена, снижение АПТВ), свидетельствуют о наличии активации внутреннего механизма свертывания крови, нарушении конечного этапа процесса свертывания – превращения фибриногена в фибрин под действием тромбина.

Выраженные отклонения выявлены со стороны системы фибринолиза. Высокое содержание фибриногена (вероятнее всего, вследствие наличия воспалительного процесса в организме детей) привело к накоплению растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), которые являются промежуточными продуктами между фибриногеном и фибрином, а также приводят к увеличению времени лизиса эуглобулиновой фракции плазмы (лизис эуглобулинов). Вышеуказанные изменения говорят об угнетении процессов фибринолиза. Наличие активации коагуляции при COVID-19 у детей подтверждается и высоким содержанием продуктов деградации фибрина, уровень которых оценивается по значению теста D-димера.

Установленные изменения могут быть предикторами развития тромботических осложнений у детей, а тромбоз сосудов микроциркуляторного русла может лежать в основе поражения многих органов, вплоть до полиорганной недостаточности [22]. В связи с этим важным вопросом является то, как долго могут сохраняться изменения в системе гемостаза у детей и остается ли риск возникновения тромботических нарушений?

В работе ученых из Беларусии [22] отмечено, что даже спустя 90 и 180 дней от начала заболевания в крови детей, перенесших COVID-19, сохраняется высокий уровень

D-димера и РФМК. Высокий уровень фибрина может быть следствием затянувшегося воспалительного процесса. Д-димер при этом является не столько маркером процесса тромбообразования, сколько отражением реакции воспаления на повреждение сосудистой стенки.

Нами проведен анализ коагулограммы детей ($n = 52$), которые перенесли COVID-19. Исследования были сделаны через 131,8 ± ± 10,05 сут от начала болезни. В дебюте заболевания максимальное количество изменений было выявлено в гемостазиограмме детей в возрасте 1–5 лет (табл. 3, 4). В отдаленный период после COVID-19 у этой же возрастной группы выявлено наибольшее число отклонений: сохраняется тромбоцитоз ($p = 0,02$), определялось снижение агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$) и АПТВ ($p < 0,01$), по-прежнему было повышено время лизиса эуглобулинов ($p < 0,01$) и уровень D-димера ($p < 0,001$).

В коагулограмме 6–10-летних детей вновь (как и в острый период COVID-19) установлены изменения следующих показателей: снижение агрегации тромбоцитов ($p < 0,01$), повышение концентрации фибриногена ($p < 0,05$) и РФМК ($p < 0,001$), времени лизиса эуглобулинов ($p < 0,001$). Уровень D-димера в отдаленный период после COVID-19 снизился, по сравнению с острым периодом, однако при сравнении с показателями контрольной группы – значительно их превышает ($p < 0,001$).

У детей старшего возраста (11–18 лет) в постинфекционный период отмечены сохраняющиеся повышенными время лизиса эуглобулинов ($p < 0,01$) и уровень D-димера ($p < 0,001$).

Таким образом, через 4–4,5 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции изменения со стороны свертывающей системы крови зарегистрированы во всех возрастных группах детей (рис. 2, *а–в*). Особого внимания заслуживают пациенты в возрасте 1–5 лет. У малышей доля лиц с наличием тромбоцитоза (53 %), повышенного содержания фибриногена (20 %) и РФМК (20 %), сниженным АПТВ (40 %) практически осталась на уровне периода начала COVID-19 (52; 24; 28 и 44 % соответственно). Достоверно значимое снижение процента детей имеется лишь в отношении времен лизиса

Таблица 4

Результаты коагулограммы детей в постковидный период (131,8 ± 10,05 сут), *M ± m*

Показатель	Возраст, лет								
	1–5			6–10			11–18		
	Группа наблюдения, $n = 15$	Контрольная группа, $n = 42$	p	Группа наблюдения, $n = 17$	Контрольная группа, $n = 34$	p	Группа наблюдения, $n = 20$	Контрольная группа, $n = 37$	p
Тромб., 10^9/л	390,92 ± 37,23	323,5 ± 9,95	$p = 0,02$	335,06 ± 60,11	307,1 ± 6,57		287,11 ± 34,19	270,3 ± 9,18	
Агрег.tr, %	57,20 ± 3,54	65,8 ± 1,13	$p < 0,001$	56,88 ± 3,95	66,5 ± 1,46	$p < 0,01$	60,29 ± 20,86	64,9 ± 1,04	
МНО	0,99 ± 0,01	1 ± 0,01		2,02 ± 0,91	1 ± 0,008		1,94 ± 0,88	1,00 ± 0,01	
АПТВ (АЧТВ), с	32,79 ± 1,12	35,8 ± 0,54	$p < 0,01$	33,08 ± 1,37	34,9 ± 0,53		35,60 ± 1,19	34,1 ± 0,56	
Тромб. время, с	17,87 ± 0,32	18,2 ± 0,17		17,66 ± 0,32	18,2 ± 0,162		18,63 ± 0,32	18,3 ± 0,12	
Фибриноген, г/л	2,79 ± 0,25	2,5 ± 0,07		3,58 ± 0,83	2,40 ± 0,055	$p < 0,05$	3,30 ± 0,80	2,5 ± 0,06	
АТ – III %	116,21 ± 4,58	109,5 ± 1,41		105,22 ± 6,74	106,60 ± 1,18		98,44 ± 4,69	105,3 ± 1,24	
РФМК, нмоль/л	5,37 ± 0,44	4,7 ± 0,16		6,34 ± 0,72	4,50 ± 0.176	$p < 0,001$	5,78 ± 0,76	5,2 ± 0,13	
Лизис эуглобулинов, мин	13,07 ± 1,75	9,5 ± 0,5	$p < 0,01$	12,94 ± 1,40	7,30 ± 0,244	$p < 0,001$	13,86 ± 3,43	7,00 ± 0,24	$p < 0,01$
D-димер, мкг/л	530,1 ± 134,2	188,7 ± 22,7	$p < 0,001$	670,0 ± 386,64	172,2 ± 18,64	$p < 0,001$	431,20 ± 154,83	211,58 ± 29,43	$p < 0,001$

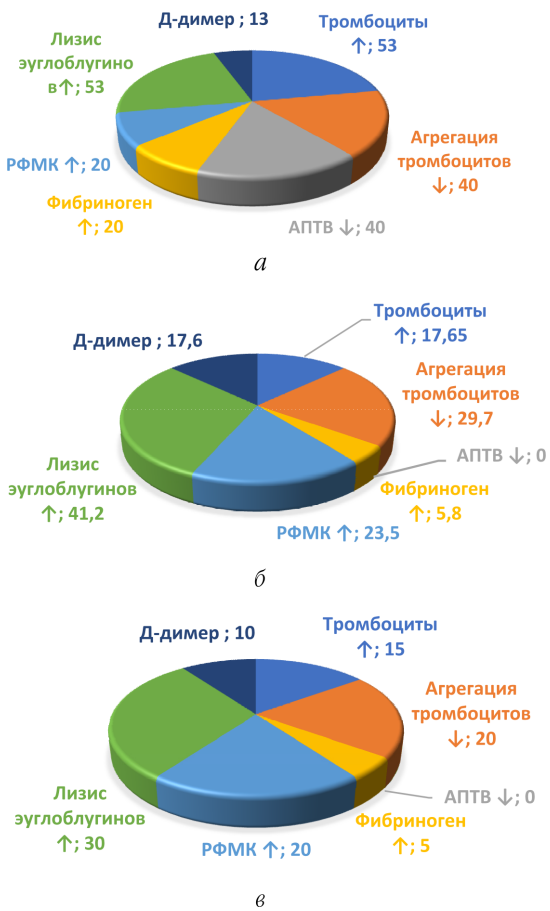

Рис. 2. Удельный вес детей, имеющих изменения в коагулограмме в постковидный период COVID-19, %: а – дети в возрасте 1–5 лет; б – 6–10 лет; в – 11–18 лет

эуглобулинов (53 % в постковидный период против 80 % в острый период COVID-19) (см. рис. 1, *а*, и рис. 2, *а*). Уменьшился и процент детей, имеющих повышенный уровень D-димера (28 против 13 %).

В группе детей 6–10 лет отмечено снижение количества лиц с теми или иными изменениями показателей коагулограммы. Тромбоцитоз был зарегистрирован у 17,65 % (против 27,6 % в острый период COVID-19), снижение агрегации тромбоцитов – у 29,7 % (против 37,9 %), высокая концентрация фибриногена зафиксирована в 5,8 % (против 17,25 %). Отклонения времени АПТВ в постковидный период зафиксировано не было (в острый период – 34,5 %). Отмечено и снижение доли лиц с высоким временем лизиса эуглобулинов (с 62,1 до 41,2 %), почти в 2 раза уменьшилось число детей с высоким уровнем D-димера (рис. 1, *б*, и рис. 2, *б*).

Значительное уменьшение доли детей с наличием отклонений в коагулограмме отмечено в возрастной группе 11–18 лет. Доля детей со сниженной агрегацией тромбоцитов уменьшилась с 51,3 до 20 %, высокую концентрация фибриногена в постковидный период отмечали лишь в 5 % (против 51,3 %), высокое содержание РФМК – у 20 % (против 53,9 %), увеличенное время лизиса эуглобулинов наблюдали в 30 % случаев (против 65,8 %). Не было детей и с низким временем АПТВ (в острый период – 28,9 %) (см. рис. 1, *в*, и рис. 2, *в*).

Выводы

Коагулограмма детей в острый период новой коронавирусной инфекции характеризуется наличием достаточно серьезных изменений со стороны системы гемостаза, причем нарушения затрагивают все звенья – сосудисто-тромбоцитарное, плазменно-коагуляционное, и систему фибринолиза, независимо от тяжести течения инфекции. Изменения со стороны свертывающей системы крови сохраняются по истечению 4–4,5 месяца после перенесенного COVID-19.

Исходя из полученных нами данных, наибольшую настороженность вызывают дети младшего возраста (1–5 лет). Как в дебюте COVID-19, так и в постковидный период у этих пациентов было выявлено максимальное число отклонений, и наибольшее количество детей имели эти изменения. Только в этой возрастной группе зарегистрировано увеличение количества тромбоцитов, хотя, скорее всего, тромбоцитоз у детей

является относительным и возникает за счет перераспределения этих клеток в различных регионах сосудистого русла, что особенно часто возникает при васкулитах (и, в свою очередь, является тревожным моментом). У малышей при первичном и повторном обследовании выявлено сниженное АПТВ, что свидетельствует о нарушении внутреннего механизма свертывания и указывает на усиление коагуляции. Такая коагулогическая картина детей 1–5 лет, возможно, объясняется особенностями развития детского организма, еще не до конца сформировавшейся иммунной системой, которая, как известно, «контролирует» все органы и системы, включая и систему гемостаза.

Наиболее благополучное состояние системы свертывания крови определяется в старшей возрастной группе (дети 11–18 лет). Несмотря на то что дебют заболевания у детей сопровождается значительными изменениями показателей гемостаза, что характерно для COVID-19, в постковидный период практически все показатели достигли своих оптимальных значений. Исключение составило лишь время лизиса эуглобулинов: оно по-прежнему оставалось высоким ($p < 0,01$) (хотя в сравнении с дебютом заболевания уменьшилось).

Изменения коагулограммы детей 6–10 лет в острый, и в отдаленный период НКВИ достаточно выражены. Изменения сохраняются по многим параметрам и у значительного количества детей даже через 4–4,5 месяца.

Полученные данные подтверждают мнение, что одним из осложнений COVID-19 является развитие коагулопатии, которая, в свою очередь, может привести к тромбозам в крупных и мелких сосудах, причем не только в венах и легочных артериях, но и в сердце, сосудах головного мозга, почек, печени [7; 9; 22]. Тромбозы на различных уровнях, в том числе в микроциркуляторном русле, приводят к поражению многих органов и развитию полиорганной недостаточности [2; 4; 20; 24]. Кроме того, угнетение фибринолиза (гипофибринолиз) может быть предиктором тромбоэмболических осложнений. Дети, перенесшие COVID-19, формируют группу риска по развитию вышеназванных осложнений и требуют к себе более пристального внимания, возможно, диспансерного наблюдения на период не менее 4–4,5 месяца после перенесенного заболевания.

Библиографический список / Reference

1. *Chen N., Zhou M., Dong X., Jieming Qu, Fenyun Gong, Yang Han, Yang Qiu* Epidemiological and clinical characteristic of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395 (10223): 507–13. DOI: 10.1016/S 0140-6736(20)30211-7

2. *Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябкина Е.В.* Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. Южно-Российский журнал терапевтической практики 2021; 2 (2). DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15 / *Shatohin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabkina E.V.* Violation of hemostasis in coronavirus infection. *Yuzhno-Rossijskij zhurnal terapevticheskoj praktiki* 2021; 2 (2). DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15 (in Russian).

3. *Карахалис Н.Б., Каде А.Х., Братова А.В.* Age-dependent changes in the parameters of the hemostasis system in patients of the pediatric population of the cardiosurgical profile. Инновационная медицина Кубани 2020; 17 (1): 23–29 / *Karahalis N.B., Kade A.H., Bratova A.V.* Vozrast-zavisimye izmeneniya parametrov sistemy gemostaza u pacientov pediatricheskoj populyacii kardiohirurgicheskogo profilya. *Innovacionnaya medicina Kubani* 2020; 17 (1): 23–29 (in Russian).

4. *Серегина Е.А., Кольцова Е.М., Аталлханов Ф.И., Румянцев А.Г.* Лабораторные показатели системы гемостаза у пациентов с

COVID-19. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии 2021; 20 (3): 147–155. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-147-155 / *Seregina E.A., Kol'cova E.M., Ataullhanov F.I., Rumyancev A.G.* Laboratory parameters of the hemostasis system in patients with COVID-19. *Voprosy gematologii/ onkologii i immunologii v pediatrii* 2021; 20 (3): 147–155. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-147-155 (in Russian).

5. *Mahasen Saleh, Amani Alkofide, Anfal Alshammari.* Changes in Hematological, Clinical and Laboratory Parameters for Children with COVID-19: Single-Center Experience. Journal of Blood Medicine 2021; 4 (12): 819–826.

6. *Miesbach W., Makris M.* COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis and the Rational for Anticoagulation. Clin App; Thromb Hemost. 2020; 26: 1076029620938149. DOI: 10.1177/1076029620938149

7. *Новиков Д.В., Сабинина Т.С., Шалбарова Т.В., Чугунова О.Л., Мелехина Е.В.* Серия случаев вторичной тромботической микроангиопатии при мультисистемном воспалительном синдроме у детей, ассоциированном с COVID-19. РМЖ. Медицинское обозрение 2021; 5 (11): 773–777. DOI: 10.32364/2587-6821-5-11-773-777 / *Novikov D.V., Sabinina T.S., Shalbarova T.V., Chugunova O.L., Melekhina E.V.* A series of cases of secondary thrombotic microangiopathy in multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *RMZh. Medicinskoe obozrenie* 2021; 5 (11): 773–777. DOI: 10.32364/2587-6821-5-11-773-777 (in Russian).

8. *Jorge David Aivazoglou Carneiro, Gabriel Frizzo, Werther Brunow de Carvalho.* Proposed recommendations for antithrombotic prophylaxis for children and adolescents with severe infection and/or multisystem inflammatory syndrome caused by SARS-CoV-2. Clinics 2020; 75 (10229). DOI: 10.6061/clinics/2020/e2252

9. *Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И., Арутюнова А.Г., Григорьева Н.Ю., Джунусбекова Г.А., Мальчикова С.В., Митьковская Н.Г., Орлова Я.А., Петрова М.М., Ребров А.П., Сисакян А.С., Скибицкий В.В., Сугралиев А.В., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шапошник И.И.* Согласованная позиция экспертов Евразийской Ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы трансфузии и систему транспорта газов крови. Кардиология 2020; 60 (6). DOI: 10.18087/cardio.2020.5n1132/ *Arutyunov G.P., Koziolova N.A., Tarlovskaya E.I., Arutyunova A.G., Grigor'eva N.Yu., Dzhunusbekova G.A., Mal'chikova S.V., Mit'kovskaya N.G., Orlova Ya.A., Petrova M.M., Rebrov A.P., Sisakyan A.S., Skibickij V.V., Sugraliev A.V., Fomin I.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I.* The agreed position of the experts of the Eurasian Association of Therapists on some new mechanisms of COVID-19 pathogenesis: focus on hemostasis, transfusion issues and the blood gas transport system. *Kardiologiya* 2020; 60 (6). DOI: 10.18087/cardio.2020.5n1132 (in Russian).

10. *Cailon A., Trimaille A., Favre J., Jesel L., Morel O., Kauffenstein G.* Role of neutrophils, tplatelets and extracellular vesicles and their interactions in COVID-19-associated thrombopathy. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Published by Elsevier Inc. 2021; 20 (1): 17–31. DOI: 10.1111/jth.15566

11. *Петров В.И., Герасименко А.С., Кулакова И.С., Шаталова О.В., Амосов А.А., Горбатенко В.С.* Механизмы развития COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Диагностика. Лечение. Лекарственный вестник 2021; 2 (82): 21–27 / *Petrov V.I., Gerasimenko A.S., Kulakova I.S., Shatalova O.V., Amosov A.A., Gorbatenko V.S.* Mechanisms of development COVID-19-associated coagulopathy. Diagnostics. Treatment. *Lekarstvennyj vestnik* 2021; 2 (82): 21–27 (in Russian).

12. *Гомелля М.В., Татаринова А.В., Крупская Т.С., Рычкова Л.В.* Особенности

нарушения системы гемостаза при COVID-19 у детей (обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica 2021; 6 (3): 142–153. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.3.15 / *Gomellya M.V., Tatarinova A.V., Krupskaya T.S., Rychkova L.V.* Features of hemostatic system disorders in COVID-19 in children (literature review). Acta Biomedica Scientifica 2021; 6 (3): 142–153. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.3.15 (in Russian).

13. *Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Акиньшина С.В., Макацария Н.А., Цибизова В.И., Гри Ж-К, Элалами И., Ай Ц., Грандоне Э.* Тромботический шторм, нарушение гемостаза и тромбовоспаление при COVID-19. Акушерство, гинекология и репродукция 2021; 15 (5): 499–514. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247 / *Makacariya A.D., Sluhanchuk E.V., Bicadze V.O., Hizroeva D.H., Tret'yakova M.V., Shkoda A.S., Akin'shina S.V., Makacariya N.A., Cibizova V.I., Gri Zh-K, Elalami I., C. Aj, Grandone E.* Thrombotic storm, hemostasis disorder and thrombosis in COVID-19. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya* 2021; 15 (5): 499–514. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247 (in Russian).

14. *Тихомирова И.А., Рябов М.М.* Сравнительный анализ показателей состояния системы гемостаза при тяжелом течении COVID-19. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2021; 20 (4): 87–94. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-87-94 / *Tihomirova I.A., Ryabov M.M.* Comparative analysis of indicators of the state of the hemostasis system in severe COVID-19. Regional blood circulation and microcirculation. *Regional'noe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya* 2021; 20 (4): 87–94. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-87-94 (in Russian).

15. *Бовт Е.А., Бражник В.А., Буланов А.Ю., Васильева Е.Ю., Вуймо Т.А., Затейщиков Д.А., Липец Е.Н., Карамзин С.С., Лысенко М.А., Морозова Д.С., Нечипуренко Д.Ю., Писарюк А.С., Проценко Д.Н., Пыреров А.В., Румянцев С.А., Спиридонов И.С., Царенко С.В., Шахиджанов С.С., Атауллханов Ф.И., Румянцев А.Г.* Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19. Педиатрия 2020; 99 (6): 62–73. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73 / *Bovt E.A., Brazhnik V.A., Bulanov A.Yu., Vasil'eva E.Yu., Vujmo T.A., Zatejshchikov D.A., Lipec E.N., Karamzin S.S., Lysenko M.A., Morozova D.S., Nechipurenko D.Yu., Pisaryuk A.S., Procenko D.N., Pyregov A.V., Rumyancev S.A., Spiridonov I.S., Carenko S.V., Shahidzhanov S.S., Ataullhanov F.I., Rumyancev A.G.* Results of multicenter monitoring of hemostasis parameters in COVID-19 patients. *Pediatriya* 2020; 99 (6): 62–73. DOI: 10.24110/0031-403H-2020-99-6-62-73 (in Russian).

16. *Маннанова И.В., Семенов В.Т., Понежева Ж.Б., Макашова В.В., Гришаева А.А., Мелехина Е.В., Плоскирева А.А., Николаева С.В., Малеев В.В.* Клинико-лабораторная характеристика COVID-19. РМЖ 2021; 4: 22–25 / *Mannanova I.V., Semenov V.T., Ponezheva Zh.B., Makashova V.V., Grishaeva A.A., Melekhina E.V., Ploskireva A.A., Nikolaeva S.V., Maleev V.V.* Clinical and laboratory characteristics of COVID-19. *RMZh* 2021; 4: 22–25 (in Russian).

17. *Евсеева Г.П., Телепнева Р.С., Книжникова Е.В., Супрун С.В., Пичугин С.В., Яковлев Е.И., Галянт О.И., Козлов В.К., Лебедько О.А.* COVID-19 в педиатрической популяции. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2021; 80: 100–114. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114 / *Evseeva G.P., Telepneva R.S., Knizhnikova E.V., Suprun S.V., Pichugin S.V., Yakovlev E.I., Galyant O.I., Kozlov V.K., Lebed'ko O.A.* COVID-19 in the pediatric population. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2021; 80: 100–114. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114 (in Russian).

18. *Li J., Li Y., Li X., Cai T., Zhao X., Chen Y., Zhang X., Liu Y.* Platelet function in pediatric COVID-19 infection. Platelets 2021; 3.

19. *Appel M., Grimminck B., Geerts J., Stigter R., Cnossen M.H., Beishuizen A.* Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. Journal of Thrombosis and haemostasis 2021; 10: 2254–2263. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04905.x

20. *Галстян Г.М.* Коагулопатия при COVID-10. Пульмонология. Pulmonologya 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093к/0869-0189-2020-30-5-645-657 / *Galstyan G.M.* Coagulopathy in COVID-10. Pulmonologya 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093k/0869-0189-2020-30-5-645-657 (in Russian).

21. *Ефименко О.А., Родионова И.А.* Гемостаз и женские половые органы. Reproductive Endocrinology 2018; 1 (39). DOI: 10.18370/2309-4117.2018.39.21-26 / *Efimenko O.A., Rodionova I.A.* Hemostasis and female genitalia. *Reproductive Endocrinology* 2018; 1 (39). DOI: 10.18370/2309-4117.2018.39.21-26 (in Russian).

22. *Воронко Н.В., Дмитриев В.В.* Свертывание крови при инфекции COVID-19, осложнившей лечение детей с гемобластозами. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа 2021; 7 (4): 417–424. DOI: 10.34883/ Pl.2021.7.4.002 / *Voronko N.V., Dmitriev V.V.* Blood clotting in COVID-19 infection, which complicated the treatment of children with hemoblastosis. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa* 2021; 7 (4): 417–424. DOI: 10.34883/ Pl.2021.7.4.002 (in Russian).

23. *Биличенко Т.Н.* Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор литературы). РМЖ. Медицинское обозрение 2022; 6 (7): 367–375. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375 / *Bilichenko T.N.* Postcovoid syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with respiratory damage after COVID-19 (literature review). *RMZh. Medicinskoe obozrenie* 2022; 6 (7): 367–375. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Ковтун О.П. – идея статьи, план исследования, редактирование и утверждение окончательного текста статьи (30 %).

Оленькова О.М. – сбор данных о пациентах, набор материала, написание текста, статистическая обработка данных (55 %).

Леонтьева А.В. – выполнение лабораторных исследований (15 %).

Поступила: 15.08.2024
Одобрена: 09.09.2024
Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Ковтун, О.П. Коагулопатия у детей с COVID-19: особенности острого периода болезни и отдаленные последствия / О.П. Ковтун, О.М. Оленькова, А.В. Леонтьева // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 43–55. DOI: 10.17816/pmj41643-55

Please cite this article in English as: Kovtun O.P., Olenkova O.M., Leontieva A.V. Coagulopathy in children with COVID-19: features of the acute period of the disease and long-term consequences. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 43-55. DOI: 10.17816/pmj41643-55