

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14135-43>

Научная статья

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С COVID-19

© Е.А. Дондурей^{1,2}, К.И. Пшеничная^{3,4}, И.А. Иванова²¹ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия;² Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия;³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;⁴ Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Дондурей Е.А., Пшеничная К.И., Иванова И.А. Состояние системы гемостаза у детей с COVID-19 // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 35–43. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14135-43>

Актуальность. В пандемию COVID-19 одной из наиболее сложных и малоизученных оказалась проблема коронавирус-индуцированной коагулопатии. Выявляемые нарушения системы гемостаза у взрослых, без достаточного представления в литературе, экстраполируются на детей и подростков. Всеобщее представление о более легком течении новой коронавирусной инфекции в детском возрасте не предполагает подробного лабораторного обследования. В результате, тромботические и геморрагические осложнения, а также развитие детского мультисистемного воспалительного синдрома непредсказуемы. В то же время оценка состояния системы гемостаза у детей с COVID-19 необходима для своевременной диагностики коронавирус-индуцированной коагулопатии с назначением адекватной антикоагулянтной терапии, профилактики разнообразных тромботических осложнений в периоде реконвалесценции, а также определения необходимого периода динамического наблюдения за пациентами.

Цель — оценить состояние системы гемостаза у детей с COVID-19 в остром периоде заболевания и в течение реконвалесценции.

Материалы и методы. Представлены результаты обследования 460 пациентов в возрасте от 2 дней до 18 лет, госпитализированных с лабораторно подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции и 110 детей в возрасте от 3 мес. до 17 лет, обратившихся в консультативно-диагностический центр для детей на разных сроках реконвалесценции COVID-19. Исследование включало клинический анализ крови с определением содержания тромбоцитов, скрининговую коагулограмму и уровень Д-димера.

Результаты. В исследовании у детей в разгаре COVID-19 изменения коагуляции, как и у взрослых, значимо чаще регистрировали при более тяжелом течении заболевания, наличии пневмонии и необходимости пребывания в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, а наиболее чувствительным показателем оказался уровень Д-димера. Однако обращает внимание разнонаправленность выявленных изменений: регистрация как гипер-, так и гипокоагуляции, большая частота нормального или повышенного содержания тромбоцитов, а также наличие коагулопатии в 1/5 случаев даже при легком течении новой коронавирусной инфекции и отсутствие таковых в 1/4 случаев при тяжелых формах. В периоде реконвалесценции показатели гемокоагуляции были в пределах нормы, за исключением повышенного уровня Д-димера у каждого шестого пациента в течение 1 мес. после выздоровления. Изменения в системе гемостаза при COVID-19 у детей отличаются от таковых у взрослых разнонаправленностью, продолжительностью и факторами риска. Для подбора антикоагулянтной терапии и ее продолжительности требуется индивидуальный подход с привлечением гематолога.

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения причин и последствий изменений системы гемостаза у детей с легкими формами новой коронавирусной инфекции, установления дополнительных факторов коронавирус-индуцированной коагулопатии у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами COVID-19, разработки рекомендаций по антикоагулянтной терапии в детском возрасте.

Ключевые слова: гемостаз; коагулопатия; дети; COVID-19; коронавирус; Д-димер.

Поступила: 14.12.2022

Одобрена: 17.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14135-43>

Research Article

HEMOSTASIS IN CHILDREN WITH COVID-19-RELATED ILLNESS

© Elena A. Dondurei^{1,2}, Ksenia I. Pshenichnaya^{3,4}, Irina A. Ivanova²

¹ A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia;

² N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5, Saint Petersburg, Russia;

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Consultative and diagnostic center for children, Saint Petersburg, Russia

For citation: Dondurei EA, Pshenichnaya KI, Ivanova IA. Hemostasis in children with COVID-19-related illness. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):35–43. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14135-43>

BACKGROUND: During the COVID-19 pandemic, the problem of coronavirus-associated coagulopathy was one of the most difficult and poorly studied. The detected hemostasis disorders in adults are extrapolated to children and adolescents without sufficient representation in the literature. Because of COVID-19 is generally told as a mild disease in children a detailed laboratory examination not required. As a result, thrombotic and hemorrhagic complications, as well as the children's multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) are unexpected. At the same time, the hemostasis assessment in children with COVID-19 is necessary for the coronavirus-associated coagulopathy timely diagnosis, adequate anticoagulant therapy prescribing, various convalescence thrombotic complications prevention, as well as determining the necessary period of dynamic monitoring of patients.

AIM: To assess the hemostasis in children with COVID-19-related illness in the acute disease period and convalescence.

MATERIALS AND METHODS: The results of the examination of 460 patients from 2 days to 18 years old hospitalized with confirmed SARS-CoV-2 infection and 110 outpatient children from 3 months to 17 years old at different periods of COVID-19 convalescence are presented. The study included platelet count measured using automated hematology analyzers, the main coagulation laboratory parameters and D-dimer level.

RESULTS: The observational study indicate that children hospitalized with acute COVID-19-related illness have adult like coagulation changes, which significantly depend on the disease severity, presents of pneumonia and in the intensive care need cases, and the most sensitive indicator was the D-dimer level. However, there were opposite changes: both hyper- and hypocoagulation, a high frequency of normal or elevated platelet counts, as well as the presence of coagulopathy in 1/5 of cases even with a mild COVID-19 and the absence in 1/4 of severe cases. During the convalescence, coagulation laboratory parameters were normal, with the exception of an increased D-dimer level in every sixth patient within 1 month after recovery.

CONCLUSIONS: Hemostasis changes in children with COVID-19-related illness differ from the adults by opposite, duration and risk factors. The anticoagulant therapy selection and duration requires an individual approach with the hematologist assistance. Further studies are needed to clarify the causes and consequences of hemostasis changes in children with mild forms of novel coronavirus SARS-CoV-2 infection, to establish additional coronavirus-associated coagulopathy factors in children with moderate and severe COVID-19, to develop recommendations for anticoagulant therapy in childhood.

Keywords: hemostasis; coagulopathy; children; COVID-19; coronavirus; D-dimer level.

Received: 14.12.2022

Revised: 17.01.2023

Accepted: 27.02.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сложно переоценить научно-технический прогресс, запущенный во всех сферах жизнедеятельности человека, с появлением новой коронавирусной инфекции (НКВИ) в 2019 г. Однако, несмотря на существенные успехи, достигнутые в ее диагностике и лечении, а также постепенное завершение пандемического распространения заболевания, остается много нерешенных вопросов [3, 6]. К одним из наиболее сложных и малоизученных можно отнести проблему нарушений гемостаза и, соответственно, антикоагулянтной терапии в комплексном лечении COVID-19.

В настоящее время не вызывает сомнения факт наличия коронавирус-индуцированной коагулопатии (КИК) с преобладающим нарушением в виде гиперкоагуляции, которая часто бывает скрытой и не распознанной, в то время как возникающие нарушения микроциркуляции вследствие микротромбозов способны значительно усугублять течение заболевания [1, 4, 8, 10]. Сравнительно меньше имеется сведений о состоянии тромбоцитарного звена гемостаза.

Данные о частоте выявляемости тромботических осложнений при НКВИ у разных авторов серьезно разнятся, так как во многом зависят от объема обследования и категории наблюдаемых пациентов [1]. К дополнительным факторам риска развития тромбозов относят пребывание в отделении интенсивной терапии, лейкоцитоз, тромбоцитоз.

Считается, что нарушения системы гемостаза у детей и подростков сходны с таковыми у взрослых, выраженность гиперкоагуляции и риск тромбоза зависят от тяжести COVID-19 и наиболее существенны при детском мультисистемном воспалительном синдроме (ДМВС) [2, 9, 12]. Основные изменения включают увеличение Д-димера, фибриногена, С-реактивного белка, лимфопению, удлинение протромбинового времени и уменьшение количества тромбоцитов [1, 2, 14].

Однако, кроме уже достаточно изученных тромботических проявлений, при НКВИ может наблюдаться и повышенная кровоточивость, имеющая место, по данным различных авторов, у 4–8 % пациентов [11]. В качестве возможных механизмов развития геморрагического синдрома рассматриваются: гипофибриногенемия, дисбаланс в производстве и потреблении тромбоцитов, не исключается коагулопатия потребления, побочное действие антикоагулянтов, дезагрегантов и тоцилизумаба [7].

Представленные в литературе данные о состоянии гемостаза при НКВИ в основном касаются взрослых. Всеобщее представление о более легком течении COVID-19 у детей, отсутствие у них ши-

рокого спектра факторов риска, присущих взрослому населению, не предполагает подробного лабораторного обследования, и тромботические осложнения, геморрагические проявления, а также развитие ДМВС непредсказуемы.

В то же время, сведения по диагностике, лечению и профилактике КИК у детей особенно актуальны в условиях сохранения регистрации НКВИ, а также появления новых штаммов вируса. Подробная оценка состояния системы гемостаза у детей с COVID-19 как в остром периоде болезни, так и в стадии реконвалесценции помогут установить особенности течения НКВИ в детском возрасте, своевременной диагностике КИК с назначением адекватной антикоагулянтной терапии, способствовать профилактике разнообразных тромботических осложнений в периоде реконвалесценции, а также определить необходимый период динамического наблюдения за пациентами.

Цель исследования — оценить состояние системы гемостаза у детей с COVID-19 в остром периоде заболевания и в течение реконвалесценции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были две группы пациентов: в первую вошли дети в остром периоде COVID-19, во вторую — перенесшие НКВИ в анамнезе на разных сроках реконвалесценции.

В первой группе проведена оценка состояния гемостаза у 460 пациентов в возрасте от 2 дней до 18 лет, госпитализированных в период с 26 марта 2020 г. по 31 декабря 2021 г. в СПбГБУЗ ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19. По степени тяжести преобладали пациенты с легкими и среднетяжелыми формами (табл. 1).

Этиологическая диагностика COVID-19 осуществлялась прямым методом — ПЦР в лаборатории особо опасных и вирусологических исследований «Центра гигиены и эпидемиологии в городе

Таблица 1 / Table 1

Тяжесть заболевания у пациентов в остром периоде новой коронавирусной инфекции
Severity of the disease in patients during acute period of COVID-19

Тяжесть течения / Severity of the disease	Количество пациентов, абс. (%) / Number of patients, absolute (%)
Легкая / Mild	201 (43,7)
Среднетяжелая / Moderate severity	236 (51,3)
Тяжелая / Severe	23 (5,0)
Всего / In total	460 (100,0)

Таблица 2 / Table 2

Сроки обращения пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Dates for seeking medical help after COVID-19 recovery

Срок обращения / Dates for seeking medical help	Количество пациентов, абс. (%) / Number of patients, absolute (%)
Менее 1 мес. / Less than 1 month	10 (9,0)
1–2 мес. / 1–2 months	32 (30,0)
3–4 мес. / 3–4 months	48 (45,0)
Более 4 мес. / More than 4 months	16 (15,0)
Всего / In total	106 (100,0)

Санкт-Петербурге» и в вирусологической лаборатории стационара. Применялись только зарегистрированные в Государственном реестре медицинских изделий на территории Российской Федерации диагностические наборы реагентов (тест-системы) в соответствии с инструкциями по их применению.

Исследование коагулограммы проводилось до начала лечения на автоматическом коагулометре ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США), включало определение протромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО), активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени (АПТВ), уровней фибриногена и Д-димера.

Кроме того, у 337 пациентов в структуре клинического анализа крови определено содержание тромбоцитов на гематологическом анализаторе Coulter UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, США), .

Вторую группу составили 106 пациентов в возрасте от 3 мес. до 17 лет, обратившихся в консультативно-диагностический центр для детей. Сроки от перенесенной НКВИ составили от 1 до 9 мес., в 75 % случаев дети обследовались в течение первых четырех месяцев после COVID-19 (табл. 2).

В большинстве случаев дети перенесли легкие формы заболевания, среднетяжелое течение имело место у 15 детей (в 14 % случаев) и только 6 из них лечились в стационаре (в 6 % случаев), а у двоих диагностирован ДМВС. Профиль специалиста для первичного обращения зависел от фоновой и сопутствующей патологии: чаще это были педиатры, реже пульмонологи, гематологи, эндокринологи, неврологи, гастроэнтерологи.

Трое детей, из числа лечившихся в стационаре, перенесли в острой фазе болезни тромбоцитические осложнения. К моменту выписки из стационара у всех пациентов, согласно представленным документам, показатели коагулограммы, число тром-

боцитов, были в пределах нормы. Всем детям выполнялся клинический анализ крови и скрининг-коагулограмма, включавшая АПТВ, ПТИ, МНО, уровень фибриногена и Д-димер (на гематологическом анализаторе Sysmex-9 и коагулометре Sysmex-CS, Япония, соответственно).

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10 (Stat Soft Inc., США). Полученные качественные показатели сравнивали с использованием точного критерия Фишера. Возраст, показатели гемостаза и количество тромбоцитов представлены в виде медианы и 25-го и 75-го процентилей (*Me* [LQ; UQ]), гипотезу о равенстве которых проверяли с применением *U*-критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Представление точного значения p ограничено числом с тремя цифрами после запятой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных пациентов, находившихся в стационаре с острым течением НКВИ, клинические проявления коагулопатии (венозные или артериальные тромбозы, тромбоэмболии или значимые кровотечения) не зарегистрированы. Единичные случаи петехиальной сыпи и носовых кровотечений встречались без значимых различий как в случаях с изменениями в коагулограмме, так и без них (табл. 3).

Выявленные изменения в коагулограмме не зависели от пола и возраста пациентов, а также наличия какой-либо сопутствующей соматической патологии ($p > 0,05$). Значимые отличия в частоте коагулопатии зафиксированы у детей с наличием пневмонии и находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ), чаще, но без статистически значимых различий, среди детей с ДМВС, возможно, по причине их небольшого абсолютного количества в представленном исследовании.

Число тромбоцитов в клиническом анализе крови оставалось в пределах нормы у большинства — 84,6 % детей с нормальными показателями коагулограммы и значимо чаще было повышенным (до $506 [454; 553] \cdot 10^9/\text{л}$) среди пациентов с коагулопатией. Напротив, умеренная тромбоцитопения: минимально до $28 \cdot 10^9/\text{л}$ фиксировалась лишь в единичных случаях при остром течении НКВИ у детей (16/3,5 %) при любых показателях коагулограммы.

Следует подчеркнуть, что лабораторное подтверждение коагулопатии имело место у каждого третьего обследованного с COVID-19 ребенка при любой степени тяжести заболевания, но достоверно

Таблица 3 / Table 3

Характеристика госпитализированных пациентов с COVID-19
Characteristics of hospitalized patients with COVID-19

Параметр / Parameter	Нет изменений в коагулограмме / No hemostasis changes	Есть изменения в коагулограмме / With hemostasis changes	Уровень <i>p</i> / <i>P</i> level
Число пациентов / Patients number	316 (68,7)	144 (31,3)	–
Мальчики / Boys	188 (59,5)	82 (56,9)	0,611
Возраст, годы / Age, years <i>Me</i> [LQ; UQ]	6 [2; 15]	5 [1; 7,5]	0,051
Сопутствующая патология / Comorbidity	98 (31)	51 (35,4)	0,390
Тяжесть заболевания / Disease severity			
Легкая / Mild	148 (46,8)	53 (36,8)	0,028
Среднетяжелая / Moderate severity	162 (51,3)	74 (51,4)	0,530
Тяжелая / Severe	6 (1,9)	17 (11,8)	0,000
Геморрагический синдром / Hemorrhagic syndrome			
Петехиальная сыпь / Petechial rash	1 (0,2)	3 (2,1)	0,093
Носовое кровотечение / Nose bleed	1 (0,2)	2 (1,4)	0,232
Пневмония / Pneumonia	61 (19,3)	49 (34,0)	0,001
Наличие ДМВС / Availability of MIS-C	3 (0,9)	3 (2,1)	0,382
Пребывание в ОАРИТ / Stay in ICU	5 (1,6)	18 (12,5)	0,000
Содержание тромбоцитов / Platelet count			
Норма / Normal	193 (84,6)	72 (66,1)	0,033
Больше нормы / Raised	27 (11,8)	29 (26,6)	0,001
Больше нормы, 10 ⁹ /л / Raised, 10 ⁹ /l <i>Me</i> [LQ; UQ]	456 [437,5; 500,5]	506 [454; 553]	1,000
Меньше нормы / Below normal	8 (3,5)	8 (7,3)	0,108
Меньше нормы, 10 ⁹ /л / Below normal, 10 ⁹ /l <i>Me</i> [LQ; UQ]	141,5 [134,5; 146,5]	122,5 [104,3; 131]	1,000

Примечание. Данные в таблице представлены в абс. (%), если не указано иное. ДМВС — детский мультисистемный воспалительный синдром; ОАРИТ — отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Выделенные полужирным шрифтом значения, являются статистически значимыми. *Note.* The data in the table are presented in absolute / %, unless otherwise specified. MIS-C — children's multisystem inflammatory syndrome; ICU — Intensive Care Unit. The values highlighted in bold are statistically significant.

Таблица 4 / Table 4

Частота коагулопатии при различной тяжести новой коронавирусной инфекции у детей
The coagulopathy frequency in varying severity of COVID-19 in children

Тяжесть течения COVID-19 / COVID-19 severity	Изменения в коагулограмме / With hemostasis changes	Нормокоагуляция / Normal hemostasis	Уровень <i>p</i> / <i>P</i> level
Легкая / Mild (<i>n</i> = 201)	53 (26,4)	148 (73,6)	0,000
Среднетяжелая / Moderate severity (<i>n</i> = 236)	74 (31,4)	162 (68,6)	0,000
Тяжелая / Severe (<i>n</i> = 23)	17 (73,9)	6 (26,1)	0,003

нарастало по мере утяжеления процесса: у каждого пятого — при легкой степени тяжести, у каждого третьего — при среднетяжелой, и в 3/4 случаев — при тяжелом течении заболевания (табл. 4).

Изменения коагулограммы касались всех исследованных показателей: у каждого второго пациен-

та — ПТИ и МНО, у каждого третьего — АПТВ, наиболее редко изменения касались уровня фибриногена (табл. 5). Самым чувствительным оказался показатель Д-димера, увеличение которого зарегистрировано у большинства обследованных пациентов первой группы (в 86,8 % случаях).

Таблица 5 / Table 5

Изменения гемостаза у детей с COVID-19 ($n = 144$)
Hemostasis changes in children with COVID-19 ($n = 144$)

Показатель, частота изменений / Parameter, changes frequency	Значение у пациентов / Data in patients	Референсный интервал / Reference interval
Протромбиновый индекс / Prothrombin index	↓ 75 / 52,1 %	63 [58,9; 66,0] 70–120 %
	↑ 8 / 5,6 %	
Международное нормализованное отношение / International normalized ratio	↑ 66 / 45,8 %	1,32 [1,27; 1,37] <1,25
Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время / Activated partial thromboplastin time	↓ 9 / 6,3 %	22 [18; 23] 26–36 с
	↑ 42 / 29,2 %	
Фибриноген / Fibrinogen	↓ 12 / 8,3 %	1,8 [1,5; 1,8] 2–6 г/л
	↑ 12 / 8,3 %	
Д-димер / D-dimer level	↑ 25 / 86,8 %	650 [371,8; 2400,8] 0–270 нм/мл

Примечание. Данные в таблице представлены в виде Me [LQ; UQ], если не указано иное. Note. The data in the table are presented in Me [LQ; UQ], unless otherwise specified.

Таблица 6 / Table 6

Изменение Д-димера по группам тяжести новой коронавирусной инфекции у детей ($n = 144$)
D-dimer level changes during COVID-19 in children by severity groups ($n = 144$)

Д-димер / D-dimer level	Легкая степень (I) / Mild (I)	Средняя степень (II) / Moderate severity (II)	Тяжелая степень (III) / Severe (III)	Уровень p / P level I–II, I–III, II–III
↑, абс./% в группе / ↑, absolute /% in group	39/73,6	64/86,5	17/100,0	0,106, 0,016 , 0,198
Me [LQ; UQ]	511 [308,1; 511]	505 [363,75; 504,5]	2165,5 [1174,5; 2030]	1,000,
Min	295	287	849	1,000,
Max	29800	11920	10870	1,000

Примечание. Выделенное полужирным шрифтом значение, является статистически значимыми. Note. The value highlighted in bold is statistically significant.

Требует внимания противоречивый характер изменений коагулограммы у пациентов в стационаре: большая частота изменений в сторону гипокоагуляции (уменьшение ПТИ, увеличение АПТВ), нередко в сочетании с увеличенным Д-димером.

У большинства пациентов с коагулопатией имели место отклонения от нормы одновременно в двух и более показателях. Тем не менее изолированные сдвиги в ПТИ отмечались у 10 пациентов (увеличение в 3/2,0 %, уменьшение в 7/5,0 % случаях), МНО у 3 пациентов (увеличение в 3/2,0 % случаях). С наибольшей частотой изолированные изменения касались повышения уровня Д-димера: в 48,6 % случаев увеличение этого показателя сопровождалось нормокоагуляцией в стандартной коагулограмме.

Частота увеличения Д-димера значимо отличалась в зависимости от тяжести НКВИ у детей

(табл. 6), однако с большим диапазоном изменений, возможных при любой тяжести заболевания (табл. 5, 6).

В группе обследованных в периоде реконвалесценции НКВИ результаты оценки гемостаза не выявили различий в зависимости от тяжести перенесенного заболевания. Это позволило исследовать их в единой группе.

Даже в ранние сроки реконвалесценции, начиная с 1-го месяца после перенесенного COVID-19, показатели АПТВ, ПТИ, фибриногена, а также клинического анализа крови, включая число тромбоцитов, были в пределах нормы: АПТВ — 30 [28; 34] с, ПТИ — 101,4 [96,5; 112,3] %, МНО — 0,92 [0,83; 1,06], фибриноген — 3,3 [2,6; 4,8] г/л, число тромбоцитов — 288 [199; 317] · 10⁹/л.

Единственным измененным показателем только в ранние сроки реконвалесценции оставался повы-

шенный уровень Д-димера: у 6 детей из 10 обследованных в сроки до месяца после перенесенной НКВИ — 702 [580; 804], у остальных 100 детей показатель был в пределах нормы — 182 [154; 230].

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании у детей в разгаре COVID-19 изменения коагуляции, как и у взрослых, чаще регистрировались при более тяжелом течении заболевания, наличии пневмонии и необходимости пребывания в ОАРИТ, а наиболее чувствительным показателем оказался уровень Д-димера.

Однако необходимо обратить внимание на разнонаправленность выявленных изменений (регистрация как гипер-, так и гипокоагуляции), а также на наличие изменений даже при легком течении (каждый пятый), и отсутствие таковых в 1/4 случаев при тяжелом течении. Вероятнее всего, это объясняется меньшей, чем у взрослых, частотой наличия управляемых факторов риска, таких как приобретенные обменные нарушения, вредные привычки, сосудистая патология, хронические заболевания, профессиональные вредности и др.

Возможно, что у детей неблагоприятный фон для течения НКВИ в основном создают неуправляемые факторы тромботического риска (врожденные обменные нарушения и сосудистые аномалии, отягощенный анамнез по тромбофилии в семье), что требует более тщательного сбора анамнеза и дополнительной коррекции при лечении COVID-19.

Показатель АПТВ, характеризующий активацию системы гемокоагуляции по внутреннему пути, может укорачиваться в условиях коронавирусной ангиопатии. Однако фазовые колебания на фоне текущей КИК могут приводить к нарушениям показателей и противоположной направленности — в сторону гипокоагуляции, отмеченное в 29,2 % случаев среди пациентов с коагулопатией в острой фазе болезни.

В процессе лечения, по мере купирования вирус-ассоциированной ангиопатии, можно ожидать нормализации показателей, измененных в острой стадии болезни. Значительную роль в этом процессе играет налаженная антикоагулянтная и дезагрегантная терапия, проводимая детям с тяжелыми и среднетяжелыми формами НКВИ в стационаре, с учетом индивидуальных особенностей и сопутствующей патологии.

Следует полагать, что даже при отсутствии в дебюте заболевания выраженных нарушений системы гемостаза потенциальная возможность таковых имеется, с учетом наличия во всех случаях ковид-

ассоциированной ангиопатии. Поэтому проведение персонализированной профилактики гемостазиопатии патогенетически обосновано у пациентов с НКВИ любого возраста. Однако особенности изменений гемостаза при COVID-19 у детей требуют индивидуального подхода к выбору терапии с обязательным учетом сопутствующей патологии, отягощенного гемостазиологического анамнеза, наличия управляемых и неуправляемых факторов тромботического риска и соответствующей трактовки показателей системы гемостаза, невозможной без привлечения специалиста-гематолога.

Показатели гемостаза могут существенно меняться в динамике, в том числе от фазы гипер- до гипокоагуляции, как и количество и динамическая активность тромбоцитов. Это подтверждается наличием геморрагических проявлений у отдельных пациентов по данным литературы и нашим наблюдениям [2, 3, 7].

Высокий показатель Д-димера и частота тромбоцитоза в острой стадии болезни свидетельствуют не только о вовлечении в патогенез заболевания системы гемостаза, но и об активности воспалительного процесса в целом, являясь неспецифическими маркерами воспаления [5]. Сохраняющееся в ряде случаев умеренное повышение Д-димера на ранних сроках реконвалесценции, при наличии нормокоагуляции, указывает на сохраняющуюся минимальную активность процессов воспаления, а нормализация на втором месяце наблюдения — на положительную динамику в целом.

Состояние нормокоагуляции, нормальные показатели клинического анализа крови, в том числе, уровня тромбоцитов у детей второй группы в нашем наблюдении указывают на отсутствие необходимости продолжения противотромботической терапии, если не выявлены неуправляемые факторы тромботического риска.

Факт отсутствия значимых изменений в коагулограмме у всех детей при скрининговом обследовании, даже со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, подтверждает многофакторность КИК, а также ключевую роль в патогенезе тканевого фактора в органах-мишенях [1]. Этим же КИК отличаются от нарушений гемостаза, наблюдающихся при диссеминированном внутрисосудистом свертывании и сепсис-индуцированной коагулопатии [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения в системе гемостаза при COVID-19 у детей отличаются от таковых у взрослых разнонаправленностью, продолжительностью и факторами риска.

Наличие у детей на фоне НКВИ умеренных нарушений показателей гемостаза или даже отсутствие таковых не исключают проведения патогенетически оправданной тромбопрофилактики. Однако, учитывая многообразие причин и факторов развития гемостазиопатии у детей в остром периоде или в исходе перенесенной COVID-19, требуется индивидуальный подбор необходимого спектра лабораторных исследований, а также характера (антикоагулянтные и/или дезагрегантные препараты) и продолжительности терапевтической тактики с привлечением специалиста-гематолога.

В отдаленные сроки после перенесенной НКВИ можно ограничиться контролем показателей гемостаза в сроки до 1–2 мес.

Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения причин и последствий изменений системы гемостаза у детей с легкими формами НКВИ, установления дополнительных факторов КИК у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19 // Пульмонология. 2020. Т. 30, № 5. С. 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
2. Гомелля М.В., Татаринова А.В., Крупская Т.С., Рычкова Л.В. Особенности нарушений системы гемостаза при COVID-19 у детей // *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. Т. 6, № 3. С. 142–153. DOI: 10.29413/ABS. 2021-6.3.15
3. Дондурей Е.А., Кондратьев В.А., Исанкина Л.Н., и др. Бремя новой коронавирусной инфекции в детском многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга 2020–2021 гг. // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14, № 3. С. 80–95. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-3-80-95
4. Козлов А.А., Натрус Л.В., Черновол П.А., и др. Лабораторная диагностика системы гемостаза. М.: Литерра, 2011. 136 с.
5. Левшин Н.Ю. Лабораторная диагностика нарушений в системе гемостаза // Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018. С. 416–450.
6. Министерство здравоохранения РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). 237 с.
7. Работинский С.Е., Буланова Л.Е. Патогенетические механизмы развития гипопфибриногенемии при COVID-19 // Тромбоз гемостаз и реология. Научно-практический журнал. 2021. № 1. С. 26–30. DOI: 10.25555/THR.2021.1.0958
8. Ройтман Е.В., Маркин С.М., Кравцов П.Ф., Мазайшвили К.В. Изменение отношения врачей к антикоагулянтной терапии при новой коронавирусной инфекции в 2021 году // Тромбоз гемостаз и реология. Научно-практический журнал. 2021. № 4. С. 53–60.
9. Ройтман Е.В., Вавилова Т.В., Маркин С.М., и др. Реалии применения антикоагулянтной терапии при COVID-19 // Тромбоз гемостаз и реология. Научно-практический журнал. 2021. № 1. С. 18–25.
10. Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020. Т. 7, № 3. С. 47–53. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-47-53
11. Симарова И.Б., Переходов С.Н., Буланов А.Ю. Геморрагические осложнения новой коронавирусной инфекции: актуальная клиническая проблема // Тромбоз гемостаз и реология. Научно-практический журнал. 2021. № 3. С. 12–15.
12. Goldenberg N.A., Sochet A., Albisetti M., et al. Pediatric/ Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18, No. 11. P. 3099–3105. DOI: 10.1111/jth.15073
13. Iba T., Levy J.H., Connors J.M., et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy // *Crit Care*. 2020. Vol. 24, No. 1. ID 360. DOI: 10.1186/s13054-020-03077-0

14. Wu H., Zhu H., Yuan C., et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *JAMA Network Open*. 2020. Vol. 3, No. 6. ID e2010895. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10895

REFERENCES

- Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonologiya*. 2020;30(5):645–657. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
- Gomellya MV, Tatarinova AV, Krupskaya TS, Rychkova LV. COVID-19-associated coagulopathy in children and adolescents. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3): 142–153. (In Russ.) DOI: 10.29413/ABS. 2021-6.3.15
- Dondurei EA, Kondratev VA, Isankina LN, et al. The burden of a new coronavirus infection in a Children's multidisciplinary hospital in St. Petersburg 2020–2021. *Journal Infectology*. 2022;14(3):80–95. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-3-80-95
- Kozlov AA, Natrus LV, Chernovol PA, et al. Laboratornaya diagnostika sistemy gemostaza. Moscow: Literra, 2011. 136 p. (In Russ.)
- Levshin NYu. Laboratornaya diagnostika narushenii v sisteme gemostaza. Kuznik BI, Sturov VG, Levshin NYu, et al. *Gemorragicheskie i tromboticheskie zabolevaniya i sindromy u detei i podrostkov*. Novosibirsk: Nauka, 2018. P. 416–450. (In Russ.)
- Ministerstvo zdravookhraneniya RF. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 16 (18.08.2022)*. 237 p. (In Russ.)
- Rabotinskiy SE, Bulanov EL. Pathogenetic mechanisms of hypofibrinogenemia in COVID-19. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology. Scientific and practical journal*. 2021;(1):26–30. (In Russ.) DOI: 10.25555/THR.2021.1.0958
- Roitman EV, Markin SM, Kravtsov PF, Mazayshvil KV. Changing physicians' attitudes regarding anticoagulant therapy for novel coronavirus infection in 2021. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology. Scientific and practical journal*. 2021;(4):53–60. (In Russ.)
- Roitman EV, Vavilova TV, Markin SM, et al. The realities of the anticoagulant therapy using 18 in COVID-19. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology. Scientific and practical journal*. 2021;(1):18–25. (In Russ.)
- Rumyantsev AG. Coronavirus infection COVID-19. Scientific challenges and possible ways to treat and prevent the disease. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(3):47–53. (In Russ.) DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-47-53
- Simarova IB, Perehodov SN, Bulanov AYU. Hemorrhagic complications of a novel coronavirus infection: actual clinical problem. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology. Scientific and practical journal*. 2021;(3):12–15. (In Russ.)
- Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, et al. Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):3099–3105. DOI: 10.1111/jth.15073
- Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24(1):360. DOI: 10.1186/s13054-020-03077-0
- Wu H, Zhu H, Yuan C, et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *JAMA Network Open*. 2020;3(6): e2010895. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10895

◆ Информация об авторах

*Елена Александровна Дондурей — канд. мед. наук, ст. научн. сотр. отделения РВИ у детей, ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующая отделением, врач-инфекционист, СПб ГБУЗ «ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: DondureyElena@yandex.ru

Ксения Ивановна Пшеничная — д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии им. проф. И.М. Воронцова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; врач-гематолог, консультант, СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru

Ирина Александровна Иванова — врач-инфекционист, СПб ГБУЗ «ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова». E-mail: Irinalvanova52199@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

*Elena A. Dondurey — MD, PhD, senior research associate, Department of Children's Influenza, A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; head of the Infectious Diseases Department, N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5, Saint Petersburg, Russia. E-mail: DondureyElena@yandex.ru

Ksenia I. Pshenichnaya — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; pediatric-hematologist, Children's Consultative and Diagnostic Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru

Irina A. Ivanova — infectious diseases physician, N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Irinalvanova52199@yandex.ru