

УДК 616.15-008.1

А.Д. МУКАНОВА, А.Д. МУКАНОВА, А.А. ЕРЕКЕШ, Б.Т. ДАУЫТ, Э.С. ХАН, Д.Д. ЧАЛАБАЕВА
Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова

D-ДИМЕР – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ТЯЖЕСТИ COVID-19

Резюме: Было продемонстрировано, что аномальная функция коагуляции участвует в прогрессировании COVID-19. Однако связь между уровнем D-димера и тяжестью COVID-19 не ясна. Исследование было направлено на изучение связи между уровнями D-димера и тяжестью COVID-19 на основе литературного обзора. Мы провели поиск в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library и Scopus до октября 2021 года. Изменения в уровнях D-димера и тенденции после антикоагуляции являются высокопрогнозирующими факторами внутрибольничной смертности и могут помочь в распределении ресурсов и будущих исследованиях новых методов лечения тяжелой формы COVID-19. **Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, D-димер, смертность, антикоагулянтная терапия, тромбоз легочной артерии, степень тяжести, мета-анализ.

А.Д. Муканова, А.Д. Муканова, А.А. Ерекеш,
Б.Т. Дауыт, Э.С. Хан, Д.Д. Чалабаева
С.Ж. Асфендияров атындағы Ұлттық
медицина университеті

D-ДИМЕР COVID-19 АУРУЫНЫҢ ПОТЕНЦИАЛДЫ БИОМАРКЕРІ РЕТІНДЕ

Түйін: D-димер деңгейлері мен COVID-19 ауырлығы арасындағы байланыс анық емес. Зерттеу әдеби шолу негізінде D-димер деңгейлері мен COVID-19 ауырлығы арасындағы байланысты зерттеуге бағытталған. Ақпарат PubMed, Embase, Cochrane мен Scopus базаларында 2021 жылдың қазанына дейінгі уақытқа дейін жарияланған ғылыми мақалалардан ізделінді. Антикоагуляциядан кейінгі D-димер деңгейінің өзгеруі аурухана ішіндегі өлімнің есер етуші фактор екендігі белгілі, сонымен қатар COVID-19 ауруының ауыр жағдайда өтуінің белгілі бір көрсеткіші болып табылуы мүмкін.

Кілт сөздер: COVID-19, SARS-CoV-2, D-димер, өлім, антикоагулянттық терапия, өкпелік тромбэмболия, аурудың ауыр дәрежесі, мета-анализ.

ВВЕДЕНИЕ

Вспышка и распространение коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19), вызванной тяжелым острым респираторным синдромом, SARS-CoV-2, вызвали пандемию во всем мире [1]. По состоянию на 7 октября 2021 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) зарегистрировала около 219 миллионов случаев, в том числе около 4,6 миллиона смертей во всем мире. Таким образом, определение независимых предикторов смертности от COVID-19 по-прежнему актуально и необходимо для снижения неблагоприятных исходов. D-димер, продукт распада фибриногена, состоит из двух ковалентно связанных D-доменов фибрина, ко-

A.D. Mukanova, A.D. Mukanova, A.A. Yerekesh, B.T. Dauyt,
E.S. Khan, D.D. Chalabayeva
Asfendiyarov Kazakh national medical university

D-DIMER AS A POTENTIAL BIOMARKER OF COVID-19 DISEASE SEVERITY

Resumé: It has been demonstrated that abnormal coagulation function is involved in the progression of COVID-19. However, the relationship between D-dimer levels and the severity of COVID-19 is not clear. The study aimed to investigate the relationship between D-dimer levels and the severity of COVID-19 based on a literature review. We searched PubMed, Embase, Cochrane Library and Scopus until October 2021. Changes in D-dimer levels and trends after anticoagulation are highly predictive factors for in-hospital mortality and may aid resource allocation and future research into new treatments for severe COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, D-dimer, mortality, anticoagulant therapy, pulmonary embolism, severity, meta-analysis.

торые отражают высокую коагуляцию и усиление вторичной фибринолитической активности in vivo. Предыдущие исследования показали, что D-димер был связан с тяжестью COVID-19 [6-8]. Гипервоспаление и вызванное гипоксией повреждение, вызванное инфекцией SARS-CoV-2, может вызывать дисфункцию эндотелиальных клеток и стимулировать тромбоз и повышение уровня D-димера. Повышенный уровень D-димера мог вызвать образование микротромба легких, тромбоз глубоких вен и диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию, которые были связаны с плохим прогнозом. В настоящее время все больше исследований показывают, что D-димер можно использовать в качестве

предиктора смертности от COVID-19. Кроме того, многочисленные мета-анализы выделили прогностическое значение D-димер в COVID-19 смертности. Фактически, аномальное повышение уровня D-димера было более важным для отражения гемодинамических изменений в клинике [9]. Кроме того, эти мета-анализы основывались в основном на исследованиях с использованием одномерного анализа, и было неясно, играют ли D-димеры независимую роль в прогнозировании смертности от COVID-19 при поступлении. Другая проблема заключается в том, что еще предстоит определить предел D-димера для клинического использования. Исходя из вышесказанного, необходим всесторонний анализ всех опубликованных исследований, чтобы прояснить клиническое значение D-димера плазмы в смертности от COVID-19 [10].

ЦЕЛЬ

Исходя из актуальности статьи основной целью является провести литературный обзор по исследованиям взаимосвязи между высоким уровнем D-димера у пациентов с COVID-19 и смертностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен обзор литературы, по ключевым словам, на двух языках (русский и английский) в международных научных базах, таких как Pubmed, Web of Science, Scopus и Cyberleninka.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было продемонстрировано, что аномальная функция коагуляции, включая повышенный уровень D-димера, участвует в прогрессировании COVID-19. В своем исследовании китайские ученые проанализировали связь между повышенным уровнем D-димера и тяжестью заболевания COVID-19 на основе данных когортного исследования и мета-анализа. В ретроспективном когортном исследовании уровень D-димера был заметно повышен у пациентов с тяжелым COVID-19, а мета-анализ дополнительно подтвердил, что вероятность тяжелого COVID-19 была связана с D-димером более 0,5 мкг / мл [11].

Анализы D-димера обычно используются в клинической практике для исключения диагноза тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии, а повышенный уровень D-димера указывает на повышенный риск аномального свертывания крови. Было обнаружено, что повышенные уровни D-димера связаны с более высокой смертностью от внебольничной пневмонии. У пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией уровень D-димера был значительно выше, а уровень D-димера в пределах нормы указывал на низкий риск осложнений. Повышенная активность урокиназы могла вызвать гиперфибринолиз за счет увеличения расщепления плазминогена на активный плазмин и, наконец, привести к диффузному альвеолярному повреждению и острому повреждению легких на мышинной модели за-

болевания SARS-CoV. В когортном исследовании уровень параметров функции свертывания, включая протромбиновое время, фибриноген, продукты распада фибрина (огена) и D-димер, был обнаружен повышенным у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Предположительно, тяжесть COVID-19 также может быть связана с дисфункцией свертывания крови [11-14].

Недавние исследования, документирующие лабораторные изменения у пациентов с подтвержденным COVID-19, отметили, что повышенный уровень D-димера может быть связан с прогрессированием COVID-19. Сообщалось о значительном повышении уровня D-димера у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Клиническое внимание к риску венозной тромбоэмболии следует особенно уделять тем пациентам с тяжелой формой COVID-19, которые часто были прикованы к постели и имели аномальную функцию свертывания крови [15-17]. Быстрое ухудшение наблюдалось в случаях со значительным увеличением D-димера во время прогрессирования заболевания. В связи с этим следует рассмотреть возможность возникновения тромбоэмболии легочной артерии после отслойки тромбоза глубоких вен и немедленно насторожиться, особенно если у пациентов наблюдаются такие клинические проявления, как быстрое падение артериального давления, внезапное ухудшение оксигенации и респираторный дистресс. Помимо тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии, D-димер может быть проявлением тяжелой вирусной инфекции. Вирусная инфекция может перерасти в сепсис и вызвать дисфункцию свертывания крови, что было обычным явлением при серьезном прогрессировании заболевания. Более того, повышение уровня D-димера может быть косвенным проявлением воспалительной реакции, поскольку воспалительные цитокины могут вызывать дисбаланс коагуляции и фибринолиза в альвеолах, что может активировать систему фибринолиза, а затем повышать уровень D-димера. A D-димер более 1 мкг / мл оказался фактором риска плохого прогноза для пациентов с COVID-19. Аномальные уровни D-димера также были связаны со смертностью у пациентов с COVID-19, и лечение низкомолекулярным гепарином может быть полезным для пациентов с COVID-19 с заметно повышенным D-димером (т.е. более 3 мкг / мл) для снижения смертности [18].

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что уровень D-димера у пациентов с тяжелой формой COVID-19 был выше, чем в легких случаях. Таким образом, доказательства того, что пациенты с повышенным уровнем D-димера могут иметь более высокий риск тяжелой инфекции, послужили своевременным напоминанием врачам о том, что пациенты с COVID-19 с более высоким уровнем D-димера должны привлекать больше внимания в раннее время. В следующем ретроспективном исследовании 1835 взрослых пациентов, принимавших терапевтические

дозы антикоагулянтов для тромбопрофилактики во время госпитализации по поводу тяжелого заболевания COVID-19, авторы обнаружили высокую и независимую прогностическую силу постантикоагулянтных уровней D-димера для внутрибольничной смертности [19]. Ученые также определили индивидуальные для пациента траектории значений D-димеров после антикоагулянтной терапии, которые продемонстрировали значительные различия в показателях смертности и оказали наибольшее влияние на прогнозирование модели среди всех рассматриваемых клинических характеристик. Следовательно, повышенный уровень D-димера является одним из наиболее постоянных маркеров неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19. Несколько ретроспективных исследований госпитализированных пациентов в Ухане, Китай, продемонстрировали повышенные уровни D-димера при поступлении с различными оптимальными пороговыми значениями для прогнозирования внутрибольничной смертности [20,21]. Однако D-димер на момент госпитализации не был значимым предиктором смертности в исследуемой госпитализированной когорте пациентов с COVID-19 с тяжелым заболеванием, получавших терапевтические дозы антикоагулянтов для тромбопрофилактики. Вместо этого авторы обнаружили, что постантикоагулянтные уровни D-димера в высокой степени позволяют прогнозировать внутрибольничную смертность в этой группе, при этом у пациентов в группе с высоким повышением вероятности умереть во время госпитализации в 6,58 раз выше, чем у пациентов в группе с низким снижением. Интересно, что пациенты в группе с низким увеличением постантикоагулянтного D-димера имели более высокий риск смерти, чем пациенты в группе с высоким снижением, что позволяет предположить, что тенденция D-димера после антикоагуляции более важна, чем 3-дневное среднее. С ограниченными специфическими исходными характеристиками пациентов, связанными с тенденциями постантикоагулянтного D-димера, D-димер обычно измеряется во время госпитализации

тяжелобольных пациентов с COVID-19. Однако нет единого мнения о том, как интерпретировать изменения уровней D-димера в этом контексте [22]. Было обнаружено, что способность D-димера прогнозировать внутрибольничную смертность не зависела от уровня фибриногена, что указывает на то, что гиперкоагуляция является результатом более специфичного для COVID процесса, чем ДВС-синдром. После приема терапевтических доз антикоагуляции можно ожидать, что повышенные уровни D-димера уменьшатся или нормализуются, отражая прекращение образования новых сгустков. Однако устойчиво повышенные или повышающиеся уровни D-димера после антикоагуляции у пациентов с COVID-19 могут указывать на продолжающийся риск тромботических событий в крупных сосудах [23]. В исследовании 608 пациентов, завершивших антикоагулянтную терапию по поводу ВТЭ, у пациентов с постоянно повышенным уровнем D-димера вероятность рецидива ВТЭ была в 2,27 раза выше, чем у пациентов с нормализацией D-димера [24-28]. Кроме того, недавние данные аутопсии пациентов с COVID-19 продемонстрировали тяжелое повреждение эндотелия, связанное с внутриклеточным вирусом, приводящее к широко распространенной микроангиопатии и микротромбам легочных капилляров, по сравнению с подобранными вскрытиями пациентов с гриппом А (H1N1) [29,30]. Следовательно, уровни и тенденции D-димера, по-видимому, отражают ангиоцентрическую прогрессию, связанную с плохими результатами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

D-димер был идентифицирован как независимый предиктор смертности от COVID-19. Ряд значений, включая 0,5 мкг / мл, 1 мкг / мл и 2 мкг / мл, может быть определен как предел D-димера для клинического использования. Измерение и мониторинг D-димера могут помочь клиницистам принять немедленные медицинские меры и предсказать прогноз COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 WHO. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 7 October 2021. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-7-october-2021> (WHO, 7 October 2021).
- 2 Ozen M, Yilmaz A, Cakmak V, et al. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;40:55-59. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.023
- 3 Ei Azhar, Hui D.S.C., Memish Z.A., Drosten C., Zumla A. The Middle East respiratory syndrome (MERS) *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33:891-905.
- 4 Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-513.
- 5 Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezaezhad A. Coronavirus Disease (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;2020:1-7.
- 6 Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-1062.
- 7 Querol-Ribelles J.M., Tenias J.M., Grau E., Querol-Borras J.M., Climent J.L., Gomez E. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2004;126:1087-1092.
- 8 Snijders D., Schoorl M., Schoorl M., Bartels P.C., van der Werf T.S., Boersma W.G. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Intern Med.* 2012;23:436-441.

- 9 COVID-19 (Sars-Cov-2 ENFEKSIYONU) Rehberi. 14 April 2020. Available from. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
- 10 Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
- 11 Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res*. 2020;195:219-225. doi:10.1016/j.thromres.2020.07.047
- 12 Liu L., Gao J.-Y. Clinical characteristics of 51 patients discharged from hospital with COVID-19 in Chongqing, China. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.02.20.20025536. 2020.02.20.20025536.
- 13 Lu H., Ai J., Shen Y. A descriptive study of the impact of diseases control and prevention on the epidemics dynamics and clinical features of SARS-CoV-2 outbreak in Shanghai, lessons learned for metropolis epidemics prevention. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.02.19.20025031. 2020.02.19.20025031.
- 14 Qian G.-Q., Yang N.-B., Ding F. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.02.23.20026856. 2020.02.23.20026856.
- 15 Xu Y., Li Y.-r., Zeng Q. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 pneumonia compared to controls in Chinese Han population. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.08.20031658. 2020.03.08.20031658.
- 16 Zhang G., Hu C., Luo L. Clinical features and outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.02.20030452. 2020.03.02.20030452.
- 17 Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 doi: 10.1111/all.14238.
- 18 Chen X., Zheng F., Qing Y. Epidemiological and clinical features of 291 cases with coronavirus disease 2019 in areas adjacent to Hubei, China: a double-center observational study. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.03.20030353. 2020.03.03.20030353.
- 19 Song X, Ji J, Reva B, et al. Post-anticoagulant D-dimer is a highly prognostic biomarker of COVID-19 mortality. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00018-2021. Published 2021 Jul 5. doi:10.1183/23120541.00018-2021
- 20 Zhou F, Yu T, Du R, et al. . Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 21 Yao Y, Cao J, Wang Q, et al. . D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care* 2020; 8: 49. doi:10.1186/s40560-020-00466-z
- 22 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. . Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 23 Chi G, Lee JJ, Jamil A, et al. . Venous thromboembolism among hospitalised patients with COVID-19 undergoing thromboprophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020; 9: 2489. doi:10.3390/jcm9082489
- 24 Yuriditsky E, Horowitz JM, Merchan C, et al. . Thromboelastography profiles of critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020; 48: 1319–1326. doi:10.1097/CCM.00000000000004471
- 25 Litijos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. . High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1743–1746. doi:10.1111/jth.14869
- 26 Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Where did it come from and is it still relevant today? *Virulence* 2014; 5: 20–26. doi:10.4161/viru.27135
- 27 Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. Mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw* 2011; 45: 1–68.
- 28 Hastie T, Tibshirani R, Wainwright M. *Statistical Learning with Sparsity: The Lasso and Generalisations*. Boca Raton, CRC press, 2015.
- 29 Tamizifar B, Oghab P, Esfahani MA. The prediction role of D-dimer in recurrence of venous thromboembolism 1-year after anticoagulation discontinuing following idiopathic deep vein thrombosis. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci* 2014; 19: 586–591.
- 30 Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. . Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120–128. doi:10.1056/NEJMoa2015432

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Муканова Аксулу Даулеткельдиновна - akbotamknv@gmail.com, НАО «Национальный медицинский университет» им. С.Д.Асфендиярова, общая медицина, 7 курс

Муканова Акбота Даулеткельдиновна - akbotamknv@gmail.com, НАО «Национальный медицинский университет» им. С.Д.Асфендиярова, педиатрия, 3 курс

Ерекеш Аян Асылжанұлы - ayerekesh@gmail.com, НАО «Национальный медицинский университет» им. С.Д.Асфендиярова, общая медицина, 7 курс

Дауыт Бибісара Туреханқызы - Bibisara_97@mail.ru, НАО «Национальный медицинский университет» им. С.Д.Асфендиярова, общая медицина, 7 курс

Хан Эвелина Сергеевна - evelina.han2401@gmail.com, НАО «Национальный медицинский университет» им. С.Д.Асфендиярова, общая медицина, 7 курс

Чалабаева Диана Даулетовна - chalabayeva@bk.ru, НАО «Национальный медицинский университет» им. С.Д.Асфендияров, общая медицина, 7 курс