



АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ С COVID-19

Султанова Махсума Худойбергановна

PhD, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии

№1, профессиональных болезней

Ташкентской медицинской академии

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7536159>

ARTICLE INFO

Received: 19th December 2022

Accepted: 28th December 2022

Online: 30th December 2022

KEY WORDS

ABSTRACT

Обоснование: Коагулопатия является одной из характеристик, наблюдаемых у пациентов в критическом состоянии с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19). Антифосфолипидные антитела (аФЛ) способствуют развитию коагулопатии, хотя их роль при COVID-19 остается неясной.

Цель: Это исследование было предпринято для определения распространенности и характеристик аФЛ у пациентов с COVID-19

Методы: Сыворотки, взятые у 66 пациентов с COVID-19 в критическом состоянии и 13 пациентов с COVID-19 в некротическом состоянии, были протестированы с помощью иммунохемилюминесцентного анализа на антикардиолипиновые антитела (аCL), анти- β 2-гликопротеин I (анти- β 2GPI) (IgG, IgM, и IgA), а также антитела IgG к β 2GPI-домену 1 (анти- β 2GPI-D1) и антитела IgM и IgG к фосфатидилсерину/протромбину (анти-PS/PT) были обнаружены в сыворотке методом иммуноферментного анализа.

Результаты: Из 66 пациентов с COVID-19 в критическом состоянии аФЛ выявлены у 31 (47%). Антифосфолипидные антитела у пациентов с COVID-19, которые не находились в критическом состоянии,

отсутствовали. Антитело IgA против β 2GPI было наиболее часто наблюдаемым аФЛ у пациентов с COVID-19 и присутствовало у 28,8% (19 из 66) пациентов в критическом состоянии, за ним следовали аКЛ IgA (17 из 66, или 25,8%) и IgG. анти- β 2GPI (12 из 66, или 18,2%). Для множественных аФЛ наиболее частым наблюдаемым профилем антител были IgA-анти- β 2GPI + IgA-aCL (15 из 66, или 22,7%), за которыми следовали IgA-анти- β 2GPI + IgA-aCL + IgG-анти- β 2GPI (10 из 66, или 15,2%).). Антифосфолипидные антитела появляются примерно через 35–39 дней после начала заболевания. Динамический анализ аФЛ выявил 4 паттерна, основанных на постоянном или временном появлении аФЛ. Пациенты с множественными аФЛ имели значительно более высокую частоту инфаркта мозга по сравнению с пациентами, у которых не было аФЛ ($p = 0,023$).



Заключение: Антифосфолипидные антитела были распространены у пациентов в критическом состоянии с COVID-19. Повторное тестирование, демонстрирующее средние и высокие титры аФЛ и количество типов аФЛ у пациента, может помочь в выявлении пациентов с риском развития церебрального инфаркта. Антифосфолипидные антитела могут быть преходящими и исчезать в течение нескольких недель, но у пациентов с генетической предрасположенностью COVID-19 может вызвать развитие аутоиммунного состояния, сходного с антифосфолипидным синдромом (АФС), называемым «индуцированным COVID-19 АФС-подобным» синдромом." Долгосрочное наблюдение за пациентами с COVID-19, у которых положительный результат на аФЛ, будет иметь большое значение для понимания патогенеза этого нового коронавируса.

Обоснование

Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием антифосфолипидных антител (аФЛ) и широким рядом клинических проявлений, от рецидивирующих артериальных и/или венозных тромботических явлений до рецидивирующих потерь плода. Антифосфолипидные антитела долгое время считались одним из факторов гиперкоагуляции и развития последующих тромботических событий. Помимо патогенной роли в АФС, аФЛ имеют решающее значение для диагностики АФС. Критерии АФС 2006 г. рекомендуют проводить рутинные тесты на наличие волчаночного

антикоагулянта (LAC), IgM и/или IgG-антикардиолипина (aCL) и антител IgM и/или IgG к β 2-гликопротеину I (анти- β 2GPI).

У пациентов с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19), которые находятся в критическом состоянии, мы и другие исследователи наблюдали, что заболевание связано с провоспалительным и гиперкоагуляционным состоянием и повышенным риском тромботических явлений (т. е. легочной эмболии и инфаркта мозга), которые характеризуются выраженным повышением уровня d-димеров (1-6). В настоящее время этиология, приводящая к гиперкоагуляции при COVID-19, остается неясной.

Критерии АФС 2006 г. рекомендуют проводить рутинные тесты на наличие волчаночного антикоагулянта (LAC), IgM и/или IgG-антикардиолипина (aCL) и антител IgM и/или IgG к β 2-гликопротеину I (анти- β 2GPI).

Ранее мы сообщали о наличии аФЛ у 3 пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. Однако остается неясным, являются ли эти аФЛ патогенными или персистирующими. В этом исследовании мы обобщаем распространенность и характеристики аФЛ у 66 пациентов с COVID-19 в критическом состоянии и определяем клинические особенности на основе наличия аФЛ.

ЦЕЛЬ

Это исследование было предпринято для определения распространенности и характеристик АФЛ у пациентов с COVID-19

МЕТОДЫ



В это поперечное исследование были включены больные пациенты с подозрением на COVID-19, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии (ОИТ), предназначенное для пациентов с COVID-19. Критерием включения был любой пациент, идентифицированный как находящийся на лечении в нашем отделении интенсивной терапии. Критерии исключения были следующими: 1) любой пациент, у которого не был диагностирован COVID-19, и 2) любой пациент с COVID-19, у которого не оценивали АФЛ. В окончательные результаты этого исследования были включены в общей сложности 66 пациентов с COVID-19 в критическом состоянии.

Критерием исключения был любой пациент, у которого не был диагностирован COVID-19. Всего в настоящее исследование было включено 13 пациентов с COVID-19, ни один из которых не находился в критическом состоянии. Диагноз инфекции тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), был подтвержден у всех пациентов с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) или серологического тестирования.

Пациенты, положительные на одно антифосфолипидное антитело (аФЛ) или положительные на более чем 1 аФЛ с титрами всех аФЛ ≤ 40 хемилюминесцентных единиц, были классифицированы как пациенты с одним/множественным низким уровнем. Пациенты, положительные на более чем 1 аФЛ с титрами (по крайней

мере, 1 из аФЛ) >40 хемилюминесцентных единиц, классифицировались как множественные пациенты со средним/высоким уровнем.

Условия проведения

Все клинические, лабораторные и инструментальные исследования, выполненные в рамках настоящего исследования, были проведены на базе 1 клиники Ташкентской медицинской академии, г.Ташкент, Узбекистан. Набор участников исследования осуществлялся среди пациентов, прикрепленного к амбулаторно-поликлинической сети учреждения и отделений ревматологии. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщенность выводов исследования, не выявлено.

Продолжительность исследования

Набор материала продолжался с сентября 2019 г. по октябрь 2021 г. Анализ крови и инструментальные исследования проводили по ходу исследования.

Описание медицинского вмешательства

Мы определили распространенность и характеристики АФЛ у пациентов с COVID-19. Используя рекомендуемое производителем пороговое значение >20 хемилюминесцентных единиц, АФЛ были обнаружены у 47% пациентов в критическом состоянии (31 из 66), но не у пациентов, не находившихся в критическом состоянии (таблица 2). Предыдущее исследование показало, что средние и высокие титры аФЛ более клинически значимы для выявления пациентов с риском развития тромбоза при АФС (12). Таким образом, мы повторно проанализировали



распространенность АФЛ, используя пороговое значение >40 хемилюминесцентных единиц. Антифосфолипидные антитела присутствовали у 31,8% пациентов в критическом состоянии (21 из 66).

Затем оценивали распространенность каждого АФЛ. Что касается одиночных аФЛ, IgA анти- β 2GPI был наиболее распространенным типом аФЛ, наблюдаемым у 19 (28,8%) из 66 пациентов в критическом состоянии и у 19 (61,3%) из 31 пациента с положительным результатом на аФЛ, за которым следовал аКЛ IgA (у 17 25,8%) из 66 пациентов в критическом состоянии и 17 [54,8%] из 31 пациента с положительным результатом на аФЛ), и IgG анти- β 2GPI (присутствует у 12 [18,2%] из 66 пациентов в критическом состоянии и у 12 [38,7%] из 31 пациента с положительным результатом для APL). Для множественных аФЛ наиболее частым наблюдаемым профилем антител был IgA анти- β 2GPI + IgA аКЛ (у 15 [22,7%] из 66 пациентов в критическом состоянии), за которым следовал IgA анти- β 2GPI + IgA аКЛ + IgG анти- β 2GPI (у 10 [22,7%] из 66 пациентов в критическом состоянии). 15,2%] из 66 пациентов в критическом состоянии)) и IgA аКЛ + IgG аКЛ + IgA анти- β 2GPI + IgG анти- β 2GPI (присутствовали у 4 [6,1%] из 66 пациентов в критическом состоянии). Все 66 пациентов в критическом состоянии были обследованы на наличие LAC, у 2 пациентов тест на LAC оказался положительным. Эти данные свидетельствуют о том, что COVID-19 преимущественно индуцирует аФЛ изотипа IgA и, в меньшей степени, аФЛ изотипа IgG.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка полученных результатов клинических исследований проводилась методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 for Windows. В ходе исследования определяли основные статистические характеристики: среднее (M), ошибка среднего (m) и при этом количественные значения представляли в виде $M \pm m$. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными величинами (%). Достоверность различий средних величин оценивались с помощью параметрического и непараметрического критериев. Достоверность различий считали при $p < 0,05$.

Для определения силы связи между показателями использовали корреляционный, однофакторный и многофакторный дисперсионный и регрессионный анализы. Также использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни.

Результаты

Из 66 пациентов с COVID-19 в критическом состоянии аФЛ выявлены у 31 (47%). Антифосфолипидные антитела у пациентов с COVID-19, которые не находились в критическом состоянии, отсутствовали. Антитело IgA против β 2GPI было наиболее часто наблюдаемым аФЛ у пациентов с COVID-19 и присутствовало у 28,8% (19 из 66) пациентов в критическом состоянии, за ним следовали аКЛ IgA (17 из 66, или



25,8%) и IgG. анти-β2GPI (12 из 66, или 18,2%). Для множественных аФЛ наиболее частым наблюдаемым профилем антител были IgA-анти-β2GPI + IgA-aCL (15 из 66, или 22,7%), за которыми следовали IgA-анти-β2GPI + IgA-aCL + IgG-анти-β2GPI (10 из 66, или 15,2%).). Антифосфолипидные антитела появляются примерно через 35–39 дней после начала заболевания. Динамический анализ аФЛ выявил 4 паттерна, основанных на постоянном или временном появлении аФЛ. Пациенты с множественными аФЛ имели значительно более высокую частоту инфаркта мозга по сравнению с пациентами, у которых не было аФЛ ($p = 0,023$).

Заключение

Антифосфолипидные антитела были распространены у пациентов в критическом состоянии с COVID-19. Повторное тестирование, демонстрирующее средние и высокие титры аФЛ и количество типов аФЛ у пациента, может помочь в выявлении пациентов с риском развития церебрального инфаркта.

Антифосфолипидные антитела могут быть преходящими и исчезать в течение нескольких недель, но у пациентов с генетической предрасположенностью COVID-19 может вызвать развитие аутоиммунного состояния, сходного с антифосфолипидным синдромом (АФС), называемым «индуцированным COVID-19 АФС-подобным» синдромом." Долгосрочное наблюдение за пациентами с COVID-19, у которых положительный результат на аФЛ, будет иметь большое значение для понимания патогенеза этого нового коронавируса.

Дополнительная информация.

Источник

финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива. Дополнительных источников финансирования не было.

Конфликт интересов. У авторов отсутствует явные и потенциальные конфликты интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

References:

1. Решетняк ТМ, Вавилова ТВ. Клинико-лабораторные критерии антифосфолипидного синдрома - что нужно знать практическому врачу (Лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2010;(11):13-20.
2. Насонов Е.Л., редактор. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литерра; 2004. 424 с. [Насонов Е.Л., редактор. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литерра; 2004. 424 с.]
3. Макацария А.Д., Саидова Р.А., Бицадзе В.О. и др. Антифосфолипидный синдром. Макацария А.Д., Саидова Р.А., ред. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния. Москва: Триада X; 2004. [Макацария А.Д., Саидова Р.А., Бицадзе В.О., и др. Антифосфолипидный синдром. Макацария А.Д., Саидова Р.А., ред. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния. Москва: Триада X; 2004.]
4. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect 2020;9:687–90.



5. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LF, de Oliveira EP, Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 [letter]. *J Thromb Haemost* 2020;18:1517-9
6. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up [review]. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73.
1. 7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
7. breu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features [review]. *Autoimmun Rev* 2015;14:401-14.
8. Murthy V, Willis R, Romay-Penabad Z, Ruiz-Limon P, Martinez-Martinez LA, Jatwani S, et al. Value of isolated IgA anti- β 2-glycoprotein I positivity in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2013; 65:3186-93.