

Снижение активности ADAMTS13 и тромбоцитопения как предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, находящихся на гемодиализе

Е.С. Иванова¹, П.П. Авдонин², О.Н. Котенко¹, Е.С. Столяревич¹, Н.Ф. Фролова¹, М.С. Блинова², В.С. Попкова², Е.Ю. Рыбакова², Н.В. Гончаров³, П.В. Авдонин²

¹ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы, 123182, Москва, Пехотная ул., 3, Российская Федерация

² Институт биологии развития Кольцова РАН, 119334, Москва, ул. Вавилова, 26, Российская Федерация

³ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, Российская Федерация

Для цитирования: Иванова Е.С., Авдонин П.П., Котенко О.Н. и соавт. Снижение активности ADAMTS13 и тромбоцитопения как предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, находящихся на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2024. 26(4):445-458. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-445-458

Reduced ADAMTS13 activity and thrombocytopenia as predictors of unfavorable outcome in patients with COVID-19 undergoing hemodialysis

Ekaterina S. Ivanova¹, Piotr P. Avdonin², Oleg N. Kotenko¹, Ekaterina S. Stolyarevich¹, Nadiya F. Frolova¹, Maria S. Blinova², Victoria S. Popkova², Elena Y. Rybakova², Nikolay V. Goncharov³, Pavel V. Avdonin²

¹ City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Healthcare Department, 3, Pekhotnaya st., Moscow, 123182, Russian Federation

² Koltsov Institute of Developmental Biology RAS, 26, Vavilova st., Moscow, 119334, Russian Federation

³ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, 44, Torez Avenue, St. Petersburg, 194223, Russian Federation

For citation: Ekaterina S. Ivanova, Piotr P. Avdonin, Oleg N. Kotenko et al. Reduced ADAMTS13 activity and thrombocytopenia as predictors of unfavorable outcome in patients with COVID-19 undergoing hemodialysis. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(4):445-458. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-445-458

Резюме

Целью работы было установить связь между нарушениями в системе ADAMTS13/фактор Виллебранда/тромбоциты и вероятностью летального исхода у больных COVID-19 ($n=88$) с нарушением функции почек и тромбоцитопенией. Объектами данного ретроспективного исследования были больные, проходившие лечение с мая 2020 г. по август 2022 г. в нефрологическом отделении ГКБ № 52 г. Москвы. Показатели крови определяли при поступлении пациентов в стационар. Медиана активности ADAMTS13 у выписанных больных ($n=62$) составляла 91,0% от нормы (95% ДИ 75,0-105%), а у умерших ($n=26$) была снижена до 74,0% (95% ДИ 42-84%; $p<0,001$). В отличие от этого, содержание антигена фактора Виллебранда (фВ) и активность фВ у больных были зна-

Адрес для переписки: Авдонин Павел Владимирович

e-mail: pvavdonin@yandex.ru

Corresponding author: Pavel V. Avdonin

e-mail: pvavdonin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7701-772X>

чительно выше нормы, но в группах выживших и умерших не различались. Количество тромбоцитов у выживших составляло $114 \times 10^3/\text{мкл}$ (95% ДИ 103 до $128 \times 10^3/\text{мкл}$), у умерших $43,0 \times 10^3/\text{мкл}$ (95% ДИ 25,7 до $59,9 \times 10^3/\text{мкл}$; $p < 0,001$). Число тромбоцитов в плазме коррелировало с активностью ADAMTS13 (коэффициент Спирмена $\rho = 0,514$; $p < 0,001$) и не зависело от содержания и активности фВ. В группе больных, которым проводился гемодиализ (ГД), снижение активности ADAMTS13 и количества тромбоцитов достоверно коррелировало с летальным исходом. Анализ ROC-кривых для активности ADAMTS13 и количества тромбоцитов как предикторов смертности показал, что при значениях активности ADAMTS13 $\leq 79\%$ и $\leq 53\%$ отношение шансов (odds ratio – OR) для летального исхода у пациентов на ГД ($n=58$) составило 8,53 (95% ДИ 2,12-34,3; $p=0,0025$) и 27,6 (95% ДИ 3,11-245; $p=0,0029$), при количестве тромбоцитов $\leq 75 \times 10^3/\text{мкл}$ OR было равно 10,9 (95% ДИ 3,00-39,2; $p=0,0003$). У пациентов на ГД с острым поражением почек, развившемся на фоне хронической болезни почек ($n=10$) при активности ADAMTS13 $\leq 79\%$ OR для летального исхода было равно 117 (95% ДИ 19-7960; $p=0,023$). У пациентов без ГД и у пациентов с трансплантированной почкой не было значимой корреляции между снижением активности ADAMTS13 и летальностью. Вероятность выживания у пациентов с COVID-19 на ГД через 35 дней после поступления в клинику при активности ADAMTS13 $\leq 53\%$ была в $3,22 \pm 0,92$ ($p < 0,01$) раза ниже, чем у пациентов с активностью ADAMTS13 $> 53\%$. Полученные данные указывают, что у пациентов с COVID-19, находящихся на гемодиализе, сниженные показатели активности ADAMTS13 и количества тромбоцитов могут быть использованы в качестве предикторов неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; COVID-19; гемодиализ; ADAMTS13; тромбоциты; фактор Виллебранда; смертность

Abstract

Aim. The study aimed to explore the relationship between disturbances in the ADAMTS13/von Willebrand factor (vWF)/platelet system and the risk of mortality in COVID-19 patients ($n=90$) with impaired renal function and thrombocytopenia. The retrospective analysis included patients treated between May 2020 and August 2022 at the nephrology department of the 52nd city Hospital in Moscow. Blood counts were assessed upon hospital admission.

Results. Median ADAMTS13 activity in discharged patients ($n=62$) was 91.0% of normal (95% CI 75.0-105%), and in deceased patients ($n=26$) it was significantly reduced to 74.0% (95% CI 42-84%; $p < 0.001$). Conversely, vWF antigen level and its activity were significantly elevated in all patients but showed no difference between survivors and non-survivors. Platelet counts were $114 \times 10^3/\mu\text{l}$ (95% CI 103 to $128 \times 10^3/\mu\text{l}$) in survivors and $43.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ (95% CI 25.7 to $59.9 \times 10^3/\mu\text{l}$) in deceased patients ($p < 0.001$). Platelets counts correlated positively with ADAMTS13 activity (Spearman coefficient $\rho = 0.514$; $p < 0.001$) were independent of vWF level or activity. Among patients undergoing hemodialysis (HD), lower ADAMTS13 activity and platelet counts were significantly associated with mortality. ROC curve analysis revealed that ADAMTS13 $\leq 79\%$ and $\leq 53\%$ increased the odds ratio (OR) for mortality in HD patients ($n=58$) to 8.53 (95% CI 2.12-34.3; $p=0.0025$) and 27.6 (95% CI 3.11-245; $p=0.0029$) respectively. A platelet count $\leq 75 \times 10^3/\mu\text{l}$ raised the OR to 10.9 (95% CI 3.00-39.2; $p=0.0003$). In HD patients with acute kidney injury superimposed on chronic kidney disease ($n=10$), ADAMTS13 activity $\leq 79\%$ increased the OR for mortality to 117 (95% CI 1.9-7960; $p=0.023$). In contrast, no significant association between ADAMTS13 activity and mortality was observed in patients not undergoing HD or kidney transplant recipients. Survival probability in COVID-19 patients on HD with ADAMTS13 activity $\leq 53\%$ was 3.22 ± 0.92 times lower ($p < 0.01$) after 35 days of hospital admission compared to patients with ADAMTS13 activity $> 53\%$.

Conclusion. These findings suggest that reduced ADAMTS13 activity and platelet counts are strong predictors of poor outcomes in COVID-19 patients undergoing hemodialysis.

Key words: chronic kidney disease; COVID-19; hemodialysis; ADAMTS13; platelets; von Willebrand factor; mortality

Введение

Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП), с острым повреждением почек (ОПП) и пациенты, перенесшие трансплантацию почки, представляют собой особо уязвимую для COVID-19 группу населения [1-4]. Очень важно выявить биологические маркеры в крови больных, которые можно использовать для прогнозирования тяжести заболевания и смер-

ности этих больных. Поиски в этом направлении активно ведутся [5], однако известные биомаркеры для оценки риска осложнений вирусных инфекций, в том числе COVID-19, не являются совершенными [6]. Тяжелая форма COVID-19 часто усугубляется протромботическим состоянием, что связано с неблагоприятными исходами [7, 8]. Поэтому прогностические маркеры включают факторы, участвующие в тромбообразовании и свертывании крови.

Тромботические осложнения включают тромбоз глубоких вен, легочную эмболию и тромботическую микроангиопатию (ТМА), которые усугубляют тяжесть течения болезни и увеличивают вероятность смертельного исхода у пациентов с COVID-19 [9]. Одной из основных причин, приводящих к ТМА и развитию полиорганной недостаточности, является нарушение функционирования системы ADAMTS13/фактор Виллебранда (фВ)/тромбоциты. Многие исследования показали, что уровень фВ в плазме повышается у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [10-15]. У пациентов, умерших от COVID-19, обнаружено значительное увеличение интенсивности иммуно-гистохимического окрашивания фВ в эндотелии легочных сосудов [16]. Помимо увеличения уровня фВ у больных COVID-19 отмечается снижение активности ADAMTS13 [17].

Недавно было показано, что тяжесть поражения почек, центральной нервной системы и других осложнений у детей, болеющих STEC-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом, коррелирует со снижением активности ADAMTS13 [18]. В связи с этим представляло интерес оценить, как изменяются параметры системы ADAMTS13/фВ/тромбоциты у пациентов с COVID-19 с сопутствующей патологией почек. Целью работы было проанализировать, есть ли зависимость между активностью ADAMTS13, содержанием антигена фВ (АГ:фВ), активностью фВ, а также количеством тромбоцитов в плазме крови и летальностью этих пациентов и на основании этого определить, можно ли использовать данные показатели для прогнозирования неблагоприятного исхода.

Материалы и методы

Описание пациентов

В ретроспективное исследование вошли 88 пациентов с нарушением функции почек, 57 мужчин и 31 женщина в возрасте от 21 года до 83 лет (средний возраст $55,5 \pm 15,7$ лет), находившихся на лечении в нефрологическом отделении Городской клинической больницы № 52 г. Москвы с июня 2020 г. по май 2022 г. У всех пациентов был установлен диагноз COVID-19, подтвержденный методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции и определением антител к SARS-CoV-2 в крови. У 85 пациентов при компьютерной томографии выявлена пневмония 1-4 степени. Критериями отбора были повышение уровня креатинина сыворотки крови выше референсных значений лаборатории и снижение числа тромбоцитов ниже референсных значений лаборатории. 58 пациентов (66%) нуждались в проведении ГД, при этом большинство из них были с терминальной ХПН (ТХПН) и получали лечение программным гемодиализом (ПГД) – 37 пациентов. У 10 пациентов потребность в проведении ГД была обусловлена ОПП на ХБП. Одиннадцать пациентов исходно не имели заболевания почек, и развитие ОПП было связано с тяжелым течением COVID-19. Среди 30 пациентов без ГД 12 пациентов были после аллотрансплантации почки (АТП) с умеренной дисфункцией почечного трансплантата без потребности в проведении ГД. Полная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты

Таблица 1 | Table 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов Clinical and demographic characteristics of patients							
	Пациенты без ГД			Пациенты ГД			
	Все (n=30)	ХБП (n=18)	АТП (n=12)	Все (n=58)	ОПП COVID-19 (n=11)	ОПП на ХБП (n=10)	ТХПН (n=37)
Пол, М, n (%)	15(50%)	8 (44%)	7 (58%)	42 (72%)	8 (73%)	5 (50%)	29 (78%)
Возраст, лет	56±14	59±15	52±11	55±17	61±14	63±15	51±17
КТ 3-4 ст., n (%)	15 (50%)	9 (50%)	6 (50%)	22 (38%)	7 (64%)	5 (50%)	10 (27%)
Креатинин крови, мкмоль/л	145 [106; 208]	139 [97; 189]	152 [118; 269]	_*	_*	_*	_*
Нв, г/л	109 [89; 134]	114 [92; 139]	100 [89; 120]	84 [72; 105]	74 [71; 95]	81 [70; 95]	87 [76; 110]
Тромбоциты, x10 ⁹	111 [50; 146]	85 [50; 135]	124 [44; 182]	100 [42; 144]	28 [16; 75]	80 [40; 176]	106 [88; 146]
ЛДГ, Ед/л	447 [319; 594]	504 [365; 675]	382 [261; 515]	431 [322; 551]	585 [478; 843]	538 [377; 1516]	357 [289; 495]
ПУ, г/л	0,5 [0,2; 0,9]	0,5 [0,2; 1,5]	0,47 [0,19; 0,78]	1,7 [0,6; 4,5]	0,98 [0,36; 1,78]	1,9 [0,9; 6,4]	_**

* У пациентов на ГД не указан уровень креатинина крови в связи с его неинформативностью в условиях лечения сеансами ГД

** У пациентов с ТХПН на лечении ПГД не указан уровень ПУ, т.к. у большинства пациентов анурия

ГД и пациенты без ГД не различались по возрасту, уровню тромбоцитов и АДГ ($p>0,5$), а также по частоте выявления тяжелой пневмонии (КТ 3-4 ст.) – 50% и 38% соответственно, $p=0,3$. В группе пациентов ГД чаще были мужчины ($p<0,05$), был ниже уровень гемоглобина и выше уровень ПУ ($p<0,005$).

Распределение пациентов в разных группах в зависимости от нефрологического диагноза представлено на рисунке 1. Как мы видим, во всех группах

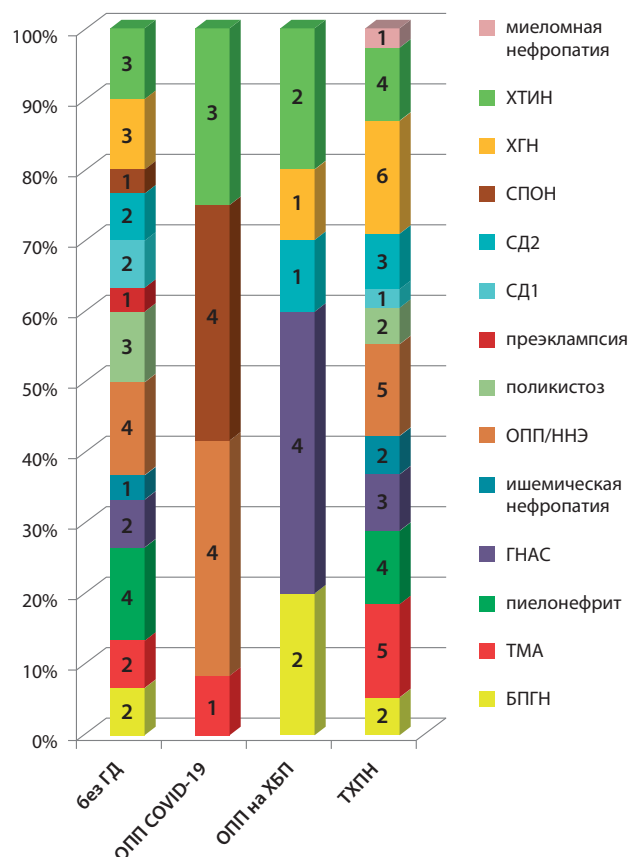


Рис. 1. Нефрологические диагнозы пациентов разных групп.

ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, ХГН – хронический гломерулонефрит, СПОН – синдром полиорганной недостаточности, СД2 – диабетическая нефропатия на фоне сахарного диабета 2 типа, СД1 – диабетическая нефропатия на фоне сахарного диабета 1 типа, ННЭ – нефропатия неясной этиологии, ГНАС – гипертонический нефроангиосклероз, ТМА – тромботическая микроангиопатия, БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ГД – гемодиализ, ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек, ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность.

Fig. 1. Nephrological diagnoses of patients in different groups

Abbreviations: CTIN – chronic tubulointerstitial nephritis, CGN – chronic glomerulonephritis, MODS – multiple organ failure syndrome, DM2 – diabetic nephropathy associated with type 2 diabetes mellitus, DM1 – diabetic nephropathy associated with type 1 diabetes mellitus, NUE – nephropathy of unknown etiology, GNAS – hypertensive nephroangiosclerosis, TMA – thrombotic microangiopathy, RPGN – rapidly progressive glomerulonephritis, HD – hemodialysis, AKI – acute kidney injury, CKD – chronic kidney disease, ESRD – end-stage renal disease.

встречались пациенты с исходным нефрологическим диагнозом ТМА. В группе ОПП COVID-19 это был пациент с аГУС. В группе без ЗПТ было 2 пациента с аГУС. В группе ТХПН был 1 пациент с аГУС, 3 пациента с АФС и 1 пациент с вторичной ТМА. Таким образом, всего было 4 пациента с ранее установленным диагнозом аГУС, из которых 1 пациент исходно находился на терапии экулизумабом (пациент с ТХПН), двум пациентам была инициирована терапия экулизумабом ввиду развития прогрессирования почечной недостаточности и картины микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) (1 пациент без ЗПТ и 1 пациент ОПП на ХБП), один пациент получал лечение плазмообменами (пациент без ЗПТ).

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Локальной этической комиссией ГКБ № 52 Департамента здравоохранения Москвы. Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании, или от их законных представителей.

Измерение активности ADAMTS13, АГ:фВ и активности фВ

Всем пациентам проводилось измерение активности ADAMTS13. Активность фВ и антиген фВ (АГ:фВ) определяли у случайно выбранных 29 выживших и 7 умерших пациентов. Основываясь на госпитальной летальности, пациенты были разделены на группы выживших и умерших с изучением оценки результатов лабораторных параметров в выделенных группах.

Активность ADAMTS13, содержание АГ:фВ и активность фВ определяли в плазме, собранной с цитратным антикоагулянтом из локтевой вены при поступлении пациентов в больницу. Активность ADAMTS13 в плазме крови определяли, используя флуоресцентный субстрат FRET-S-VWF73 (Peptide Institute, Inc., Япония). Активность ADAMTS13 выражали в процентах относительно нормального уровня, который представляет собой активность этого фермента в объединенной плазме здоровых доноров. Активность ADAMTS13 у доноров колебалась в пределах 80-122%. Нижний предел диапазона обнаружения активности ADAMTS13 составлял 5%. Активность фВ в плазме больных определяли в реакции агглютинации лиофилизированных тромбоцитов с ристоцетином с использованием набора реагентов (Виллебранд-тест АГ-5) компании «Ренам», Москва. В качестве стандарта использовали объединенную плазму здоровых доноров. Нормальный диапазон для активности фактора Виллебранда составляет 50-150%. Антиген vWF определяли методом ИФА с использованием набора TECHNOZYM® vWF: Ag 5450201 ELISA (Technoclone GmbH, Австрия). Нормальный диапазон содержания антигена vWF составляет 0,5-1,5 ЕД/мл.

Статистика

Достоверность различий активности ADAMTS13 и других показателей в группах пациентов оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с использованием критерия Стьюдента-Ньюмана-Кейлса. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rho) использовали для определения взаимосвязи между активностью ADAMTS13 и индексами фВ (активностью и содержанием АГ:фВ), а также между активностью ADAMTS13, индексами фВ и количеством тромбоцитов. Для оценки вероятности смерти у пациентов с COVID-19 проводился анализ ROC-кривых по показателям активности ADAMTS13 и количества тромбоцитов. Положительное отношение правдоподобия (+LR – positive likelihood ratio) определяли при разных пороговых значениях активности ADAMTS13 или числа тромбоцитов как отношение Sensitivity/(1 – Specificity), что соответствует доле умерших больных, деленное на долю выживших. Вероятность выживания пациентов во время пребывания в стационаре оценивали с помощью кривых Каплана-Майера. Статистический анализ выполнен на базе пакета IBM

Statistics SPSS v.23. Количественные данные представлены средним значением со стандартным отклонением при нормальном распределении или медианой с процентилями при отклонении распределения от нормального. Для частотного анализа между двумя независимыми выборками использовался точный критерий Фишера при анализе номинальных данных, при анализе количественных данных – критерий Манна-Уитни. Для построения корреляционных кривых, кривых ROC и Каплана-Майера использовали программу MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия).

Результаты

Клинические параметры у умерших и выживших пациентов с COVID-19

Мы провели ретроспективный анализ основных клинических показателей у пациентов из группы выживших и группы умерших. Как видно из данных, представленных в таблице 2, группы пациентов не различались по полу и среднему уровню креатинина крови у пациентов без ГД. Группа умерших

Таблица 2 | Table 2

Клинические показатели выживших и умерших пациентов			
Clinical parameters of survived and deceased patients			
	Выжившие (n=62)	Умершие (n=26)	p
Пол, М, n (%)	43 (69%)	14 (54%)	0,2
Возраст, лет	52±16	65±13	<0,0001
Креатинин крови у пациентов без ГД, мкмоль/л	146 [99; 205]	136 [108; 285]	0,8
НЬ, г/л	99 [80; 118]	80 [70; 103]	0,01
Тромбоциты, x10 ⁹	115[81; 168]	43 [19; 81]	<0,0001
ЛДГ, Ед/л	386 [292; 527]	540 [481; 870]	<0,0001
ПУ, г/л	0,7 [0,2; 1,9]	1,4 [0,6; 6,8]	0,03

Таблица 3 | Table 3

Смертность пациентов в зависимости от потребности в ЗПТ и причины проведения ГД		
Patient mortality depending on the need for RRT and the reason for HD		
	Выжившие, n (%)	Умершие, n (%)
Пациенты без ГД		
Все (n=30)	23 (77%)	7 (23%)*
ХБП (n=18)	12 (67%)	6 (33%)
АТП (n=12)	11 (92%)	1 (8%)
Пациенты ГД		
Все (n=58)	39(67%)	19 (33%)*
ОПП COVID19 (n=11)	4 (36%)	7 (64%)**
ОПП на ХБП (n=10)	4 (40%)	6 (60%)**
ТХПН (n=37)	31 (84%)	6 (16%)**

* p=0,3
** p<0,005

Таблица 4 | Table 4
Смертность пациентов с сепсисом в зависимости от потребности в проведении и показаниям к ГД
Mortality of patients with sepsis based on the need for and indications for HD

	Выжившие, n (%)	Умершие, n (%)
Сепсис всего (n=20)	4 (20%)	16 (80%)
Пациенты без ГД + сепсис (n=4)	1 (25%)	3 (75%)
Пациенты ГД + сепсис		
Все (n=16)	3 (19%)	13 (81%)
ОПП COVID-19 (n=6)	0	6 (100%)
ОПП на ХБП (n=4)	0	4 (100%)
ТХПН (n=6)	3 (50%)	3 (50%)

пациентов была старше, имела более низкие уровни гемоглобина, тромбоцитов и более высокие уровни АДГ и ПУ (табл. 2).

Мы проанализировали уровень летальности у пациентов с потребностью в ЗПТ. Как показано в таблице 3, в группах пациентов без ГД и пациентов ГД доля умерших не различалась, составив 23% и 33% соответственно ($p=0,3$). Статистически значимые различия летальности пациентов наблюдались в группах пациентов ГД: летальность у пациентов с ОПП COVID-19 и ОПП на ХБП была значимо выше, чем у пациентов с ТХПН (64% и 60% vs 16%, $p<0,005$).

Сепсис наблюдался у 20 пациентов (22%). Летальность у пациентов с сепсисом увеличивалась в несколько раз и составляла 80% (табл. 4). При этом разницы в летальности пациентов с сепсисом без ГД и с сепсисом + ГД не наблюдалось (75% vs 81%, $p=0,892$). Интересно, что все пациенты с сепсисом в группах ОПП COVID-19 и ОПП на ХБП умерли, в то время как в группе ТХПН + сепсис летальность

составила 50%. Однако из-за небольшого количества пациентов эта разница не достигала статистической значимости ($p=0,183$).

Активность ADAMTS13 и параметры фВ у пациентов

Для того, чтобы установить возможную связь между обменом фВ и тромбоцитопенией у больных COVID-19, мы определили активность ADAMTS13, уровень антигена фВ и активность фВ в плазме выживших и умерших пациентов. Среднее значение активности ADAMTS13 у выживших пациентов находилось в пределах нормы и составляло 91% от активности этого фермента у здоровых людей (табл. 5, рис. 2А). Медиана активности ADAMTS13 у умерших пациентов была значительно ниже, чем в группе выживших ($p<0,001$), и составила 74% от нормы. Напротив, уровень антигена vWB и его активность не различались у выживших и умерших пациентов (рис. 2Б, В). При этом в обеих группах пациентов с COVID-19 показатели фВ были значительно выше нормы. Уровень антигена фВ (среднее $\pm$ стандартное отклонение) составил $3,82\pm0,95$ ед/мл, $n=29$) у выживших пациентов и $4,19\pm1,42$ ед/мл, $n=7$) у умерших пациентов. Пределом нормальных значений уровня антигена фВ считается $1,0\pm0,5$ Ед/мл. Активность vWB (среднее + стандартное отклонение) у выживших и умерших пациентов составила $307\pm143\%$ ($n=29$) и $306\pm185\%$ ($n=7$), соответственно.

Как показано на рисунке 3А, активность фВ коррелировала с содержанием в нем антигена (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $\rho=0,615$; $p=0,0001$). Однако не было выявлено корреляции между активностью ADAMTS13 и уровнем антигена vWB (коэффициент Спирмена, $\rho=0,0508$; $p=0,7688$) (рис. 3В), и была слабо выраженная положительная корреляция между активностью ADAMTS13 и активностью vWB (коэффициент Спирмена, $\rho=0,359$; $p=0,0316$) (рис. 3С).

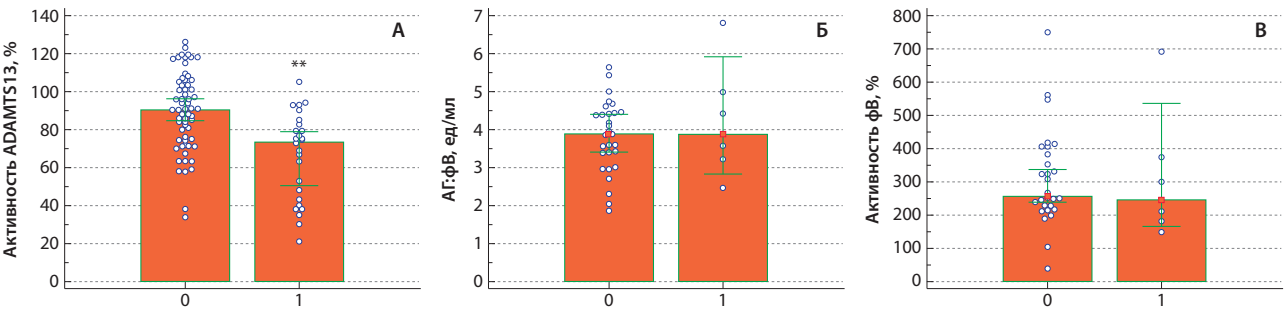


Рис. 2. Активность ADAMTS13 (А), уровень антигена фВ (Б) и активность фВ (В) в плазме крови выживших и умерших пациентов. Активность ADAMTS13 определяли у всех пациентов (n=88), активность фВ и антиген фВ (АГ:фВ) определяли у случайно выбранных 29 выживших и 7 умерших пациентов. Представлены медианные значения и 95% доверительный интервал, ** $p<0,01$.

Fig. 2. ADAMTS13 Activity (A), vWF Antigen Levels (B), and vWF Activity (C) in Blood Plasma of Surviving and Deceased Patients. ADAMTS13 activity was measured in all patients (n=88), while vWF activity and antigen (Ag:vWF) levels were assessed in a random subset of 29 surviving and 7 deceased patients. Median values with 95% confidence intervals are presented ** $p<0,01$.

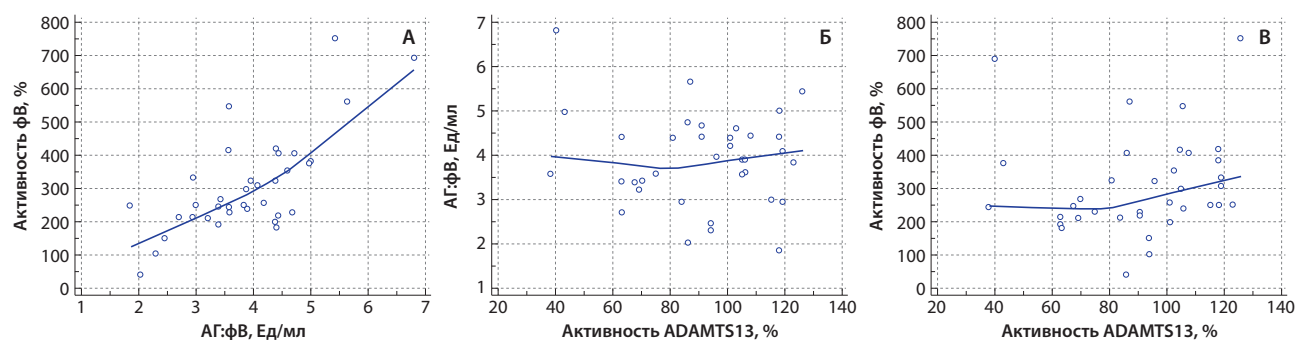


Рис. 3. Ранговые корреляции между уровнем антигена фВ и активностью фВ (А), между активностью ADAMTS13 и уровнем антигена фВ (В), а также между активностью ADAMTS13 и активностью фВ (С).

Fig. 3. Rank Correlations: vWF Antigen Level vs. vWF Activity (A), ADAMTS13 Activity vs. vWF Antigen Level (B), and ADAMTS13 Activity vs. vWF Activity (C).

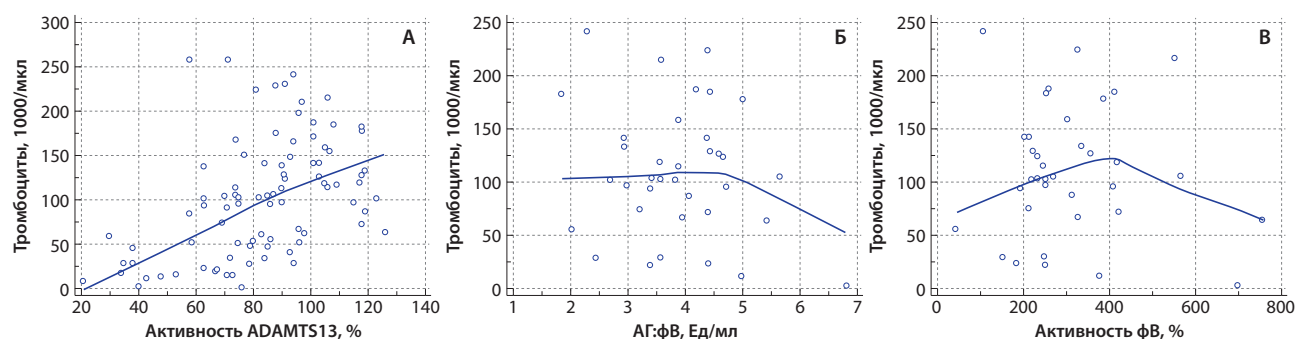


Рис. 4. Ранговые корреляции между активностью ADAMTS13 и количеством тромбоцитов (А), между уровнем АГ:фВ и количеством тромбоцитов (Б) и между активностью фВ и количеством тромбоцитов (В).

Fig. 4. Rank correlations: ADAMTS13 activity vs. platelet count (A), AG:vWF level vs. platelet count (B), and vWF activity vs. platelet count (C).

Следующий вопрос заключался в определение того, какова связь между количеством тромбоцитов и параметрами фВ, а также между количеством тромбоцитов и активностью ADAMTS13. Мы обнаружили, что у обследованных нами пациентов существует корреляция между количеством тромбоцитов и активностью ADAMTS13 (коэффициент Спирмена, $\rho=0,514$; $p<0,001$), однако отсутствуют корреляции между количеством тромбоцитов и уровнем антигена фВ (коэффициент Спирмена, $\rho=-0,0707$; $p=0,682$) и между количеством тромбоцитов и активностью фВ (коэффициент Спирмена, $\rho=0,0608$; $p=0,725$) (рис. 4).

Таким образом, представленные выше данные говорят о том, что содержание антигена фВ и его активность не коррелируют с тяжестью течения COVID-19. Напротив, у умерших больных наблюдалась статистически значимое снижение активности ADAMTS13 по сравнению с этим показателем у выживших.

Активность ADAMTS13 у пациентов с почечной недостаточностью

Снижение активности ADAMTS13 коррелировало со смертностью в общей группе пациентов как у мужчин, так и у женщин (табл. 5). Мы оценили, как эта закономерность проявляется в группах пациентов без ГД с ХБП, без ГД с АТП и на лечении ГД. При рассмотрении разницы уровней ADAMTS13 у умерших и выживших пациентов в группах ХБП без ГД и АТП статистически значимых различий получено не было ($p=0,07$ и $p=0,5$, соответственно). Среди пациентов АТП выжило 11 пациентов и умер только один пациент. Активность ADAMTS13 у него была ниже, чем у выживших, но о значимости этой разницы из-за малой выборки судить нельзя.

Активность ADAMTS13 была ниже в группе умерших пациентов с ГД ($p<0,01$). Анализ активности ADAMTS13 в разных группах больных с ГД выявил статистически значимое различие по этому

Таблица 5 | Table 5

Активность ADAMTS-13 у выживших и умерших пациентов с COVID-19 в разных группах
ADAMTS-13 activity in surviving and deceased COVID-19 patients across different groups

	Выжившие	Умершие	p
Все пациенты (n=88)	91 [75; 105]	74 [42; 84]	<0,001
Мужчины (n=57)	88 [74; 101]	75 [47; 86]	<0,05
Женщины (n=31)	94 [86; 117]	68 [39; 82]	<0,01
Пациенты без ГД			
ХБП (n=18)	95 [89; 119]	81 [66; 96]	0,07
АТП (n=12)	107 [86,8; 118]	94	0,5
Пациенты ГД			
Все (n=58)	85 [71; 96]	67 [38; 77]	<0,01
ОПП COVID-19 (n=11)	65 [40,3; 90,5]	67 [38; 77]	0,8
ОПП на ХБП (n=10)	95 [85; 98]	53 [36; 74]	<0,01
ТХПН (n=37)	85 [71; 96]	79 [44; 91]	0,068
Census (n=20)	85 [74; 111]	65 [38; 79]	0,024

Приведены медианные значения активности ADAMTS13 (%). Числа выживших и умерших больных по каждой группе приведены в таблице 3.

показателю у выживших и умерших больных только в группе ОПП на ХБП. У больных с ОПП COVID-19 активность была снижена в одинаковой степени у выживших и умерших. У пациентов с ТХПН медианы активности ADAMTS13 соответствовали нижней границе нормы и не отличались у выживших и умерших. Из 20 больных с сепсисом умерло 16 человек, у которых активность ADAMTS13 была ниже, чем у выживших.

Мы оценили, можно ли использовать сниженный показатель активности ADAMTS13 и числа тромбоцитов как предикторы неблагоприятного исхода во всей группе пациентов на ГД. Чувствительность и специфичность активности ADAMTS13 для прогнозирования смерти пациентов определяли путём построения ROC-кривых. На основе анализа ROC-кривых были рассчитаны значения отношения шансов (odds ratio – OR). Этот показатель определялся для всех больных, находящихся на ГД (I), для больных ОПП на ГД (II) и для больных ХБП без ГД (III). Результаты представлены в таблице 6. Для пациентов первой группы были выбраны два пороговых значения, при одном из которых соотношение селективности и специфичности было оптимальным. Второе отсечение было выбрано таким образом, чтобы величина положительного отношения правдоподобия (+LR, positive likelihood ratio) была максимальной. Для групп II и III точки отсечения для активности ADAMTS13 и числа тромбоцитов были выбраны исходя из оптимальных значений селективности и специфичности.

В группе пациентов ГД уже при активности ADAMTS13 ≤79% значение OR летального исхода равнялось 8,53 и было статистически значимо (p=0,0025). При значениях активности этого фермента ≤53% величина отношения шансов возрастала до 27,6 со столь же высокой статистической значи-

мостью (p=0,0029). Селективность при таком пороге отсечения была неполной (42,11%), однако специфичность поднялась практически до 100% (97,44%; ДИ 86,5-99,9%). Группа пациентов с ГД была разнородна. Поскольку достоверные отличия по активности ADAMTS13 между выжившими и умершими имелись только у больных с ОПП на ХБП (табл. 5), мы определили для них значение OR летального исхода. Уже при значении активности ADAMTS13 немногим меньше нижней границы нормы (75%) оно составило 117 с высокой статистической значимостью (табл. 6). При этом селективность равнялась 100%. Значение OR летального исхода у пациентов группы ХБП без ГД при пороговом значении активности ADAMTS13 <79% составило 8,00, но оно не имело статистической значимости (p=0,133).

Во всей когорте обследованных нами больных среднее значение числа тромбоцитов в группе умерших было статистически значимо (p<0,0001) ниже, чем в группе выживших и составляло 43×10³/мкл и 114×10³/мкл, соответственно (табл. 2). Мы провели анализ ROC-кривых для прогнозирования смерти в зависимости от количества тромбоцитов у пациентов, которым проводился ГД. Значения отношения шансов для летального исхода больных при пороговых значениях количества тромбоцитов ≤75×10³/мкл и ≤16×10³/мкл близки к соответствующему значению при пороге для активности ADAMTS13 ≤79%, однако при пороге для активности ADAMTS13 ≤53% они были в 2-2,5 раза меньше (табл. 6). У больных с ОПП на ХБП с ГД (табл. 6, группа II) величина OR для летального исхода составила 16,2, однако статистическая значимость этого показателя, в отличие от такового для активности ADAMTS13, была недостаточной. Напротив, для пациентов с ХБП без ГД (группа III) этот показатель являлся статистически значимым (p=0,0495).

Таблица 6 | Table 6

Чувствительность и специфичность активности ADAMTS13 и количества тромбоцитов для прогноза смерти пациентов с COVID-19 с нарушением функции почек						
Sensitivity and specificity of ADAMTS13 activity and platelet count for predicting mortality in COVID-19 patients with renal impairment						
Параметр	AUC	Порог	Se	Sp	+LR	OR
I ADAMTS13	0,773	≤79	84,21	61,54	2,19	8,53 (2,12-34,3; <i>p</i> =0,0025)
		≤53	42,11	97,44	16,42	27,6 (3,11-245,6; <i>p</i> =0,0029)
		≤75	73,68	79,49	3,59	10,9 (3,00-39,2; <i>p</i> =0,0003)
		≤16	26,32	97,44	10,26	13,6 (1,45-127; <i>p</i> =0,0221)
II ADAMTS13	0,875	≤75	100	75	4,00	117 (1,9-7960; <i>p</i> =0,023)
		≤59	66,7	100		16,2 (0,59-442; <i>p</i> =0,099)
III ADAMTS13	0,662	≤79	50,0	84,62	3,25	8,0 (0,53-121; <i>p</i> =0,133)
		≤61	85,71	73,33	3,21	11,0 (1,00-120; <i>p</i> =0,0495)

I – все пациенты с ГД (*n*=58); II – пациенты ОПП на ХБП с ГД (*n*=10); III – пациенты ХБП без ГД (*n*=18); AUC (area under curve) – площадь под кривой ROC; Se (sensitivity) – чувствительность; Sp (specificity) – специфичность; +LR (positive likelihood ratio) – положительное отношение правдоподобия; OR (odds ratio) – отношение шансов, в скобках 95% доверительный интервал. Активность ADAMTS13 выражена в %. Количество тромбоцитов выражено как Nx10³/мкл.

Для определения вероятности выживания больных COVID-19 на ГД в зависимости от исходных показателей активности ADAMTS13 или количества тромбоцитов были построены кривые выживаемости Каплана-Мейера (рис. 5). При построении кривых из рассмотрения был исключен один больной, который умер на 158 день после поступления в клинику. Период наблюдения составлял 60 дней. В группе пациентов с активностью ADAMTS13 ≤53% было 8 человек, 7 из которых умерли (87,5%; среднее время 50%-го выживания составило 22,6±5,7 дней), в группе с активностью >53% было 49 больных, из них 10 умерших (20,4%; среднее время 50%-го выживания составила 41,3±4,8 дней). При анализе выживаемости больных в зависимости от количества тромбоцитов были получены следующие результаты. В группе с числом тромбоцитов ≤75 000/мкл

было 19 больных, из которых 12 умерло (63%; среднее время выживания 28,3±3,7 дней), группа с числом тромбоцитов >75 000/мкл включала 37 больных, из них 5 умерших (13,5%; среднее время выживания 42,0±5,2 дня). Вероятность выживания у пациентов на ГД с COVID-19 после 35 дней с начала лечения в клинике при активности ADAMTS13 ≤53% была в 3,22±0,92 раза меньше, чем у пациентов с активностью ADAMTS13 >53%. Вероятность выживания у больных на 35 день при количестве тромбоцитов в плазме ≤75 000/мкл была в 1,54±0,40 раза меньше, чем у больных с числом тромбоцитов >75 000/мкл.

Обсуждение

В проведенном ретроспективном исследовании мы изучали возможную связь между состоянием

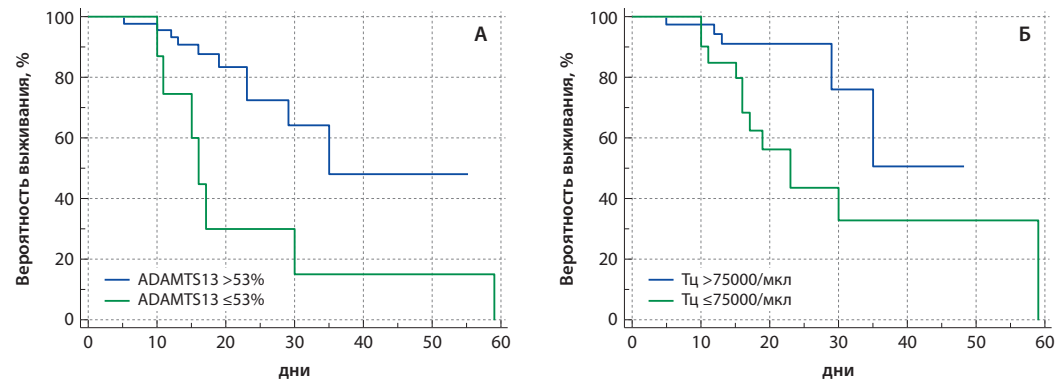


Рис. 5. Кривые вероятности выживания Каплана-Мейера для больных COVID-19 на ГД (*n*=57) с активностью ADAMTS13 >53% или ≤53%, *p*=0,0065 (А) и с количеством тромбоцитов >75 000/мкл или ≤75 000/мкл, *p*=0,0307 (Б).
Fig. 5. Kaplan-Meier survival probability curves for COVID-19 patients on HD (*n*=57) with ADAMTS13 activity >53% or ≤53%, *p*=0.0065 (A) and platelet count >75,000/μl or ≤75,000/μl, *p*=0.0307 (B).

системы ADAMTS13/фВ/тромбоциты и летальностью больных COVID-19 с нарушенной функцией почек и тромбоцитопениями. Установлено, что у тех больных, которым требовалось проведение гемодиализа, летальность коррелировала с умеренным снижением активности ADAMTS13 и резко сниженным количеством тромбоцитов в плазме крови. Анализ ROC-кривых показал, что эти параметры могут быть использованы в качестве предикторов летального исхода у больных COVID-19, находящихся на ГД. Ранее значимым считалось падение активности этого фермента до уровня ниже 5-10%. По данным Kremer Hovinga et al [19] медиана активности ADAMTS13 у здоровых составляет 110% с диапазоном 63-200%. По данным других авторов в норме этот показатель варьирует в пределах примерно от 80 до 130% [20, 21]. Мы оцениваем нижнюю границу нормы как 80% [18]. Согласно полученным в данном исследовании результатам, даже умеренное снижение активности ADAMTS13 является индикатором неблагоприятного исхода. У выживших пациентов медианная активность ADAMTS13 равнялась 91% [75; 105], что соответствует нормальному уровню. Медиана активности ADAMTS13 у умерших составляла 74% [42; 84], т.е. была ниже границы нормы и с высокой статистической значимостью ($p < 0,01$) отличалась от активности ADAMTS13 у выживших пациентов. Причина более низкой активности ADAMTS13 у умерших больных не ясна. Возможно, данные пациенты имеют гетерозиготное наследование мутации, вызывающей дефицит ADAMTS13. Это вопрос требует дальнейшего изучения.

Выбранная исходно группа обследованных больных COVID-19 была неоднородна по тяжести нарушения функции почек. Нашей задачей было выяснить, является корреляция между снижением активности ADAMTS13 и летальностью характерным признаком какой-либо из этих групп или данная закономерность проявляется для всех больных с нарушенной функцией почек. В группе пациентов с ГД было статистически значимое снижение активности ADAMTS13 у умерших больных по сравнению с выжившими ($p < 0,01$). При анализе групп пациентов ГД эта разница прослеживалась у пациентов с ОПП на ХБП ($p = 0,01$), в то время как у пациентов с ОПП COVID-19 и ТХПН эти различия не достигали статистической значимости ($p = 0,8$ и $p = 0,068$, соответственно). У пациентов без ГД с ХБП снижение активности ADAMTS13 не было статистически значимым ($p = 0,07$). У реципиентов трансплантированной почки средняя активность ADAMTS13 была даже несколько выше среднего нормального значения, а уровень летальности среди них был самым низким среди пациентов с нарушением функции почек – 8% (1/12). Небольшая выборка не позволила оценить, есть ли достоверная разница по активности ADAMTS13 между выжившими и умершими в данной группе пациентов.

Ранее Bazzan и соавт. [22] показали, что активность ADAMTS13 ниже 30% связана ($p = 0,035$), с более высокой летальностью у больных COVID-19. Среди больных, обследованных этими авторами, смертность составила 10,2% (9/88). В группу были включены пациенты с COVID-19 независимо от наличия заболеваний почек. У обследованных нами больных смертность составила 29,5% (26/88), что подтверждает известные данные о том, что смертность от COVID-19 повышена среди пациентов с нарушенной функцией почек [1-4]. Мы показали, что у больных на гемодиализе смертность с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$) коррелировала даже с умеренным снижением ($\leq 79\%$) активности ADAMTS13. В ряде исследований показано, что тяжесть течения COVID-19 коррелирует с одновременным снижением активности ADAMTS13 и повышением уровня АГ:фВ [15, 23-29]. Преобладает точка зрения, согласно которой снижение активности ADAMTS13 приводит к накоплению сверхкрупных мультимеров в плазме, что в свою очередь вызывает рост активности фВ и тромбоз микрососудистого русла. У больных COVID-19 с нарушением функции почек, обследованных в нашей работе, содержание антигена фВ в плазме крови и его активность были достоверно повышены. Однако оказалось, что показатели фВ не различаются у умерших и выживших пациентов. Мы показали хорошую корреляцию между антигеном фВ и его активностью. В то же время, корреляций между активностью ADAMTS13 и уровнем АГ:фВ и между активностью ADAMTS13 и активностью фВ нами не выявлено. Из этого следует, что определяющей причиной повышения фВ у данных больных, по всей вероятности, является его гиперсекреция эндотелием сосудов в результате воспаления, а не снижение расщепления протеазой ADAMTS13. Последнее согласуется с исследованиями и соавт. [30] и Veyradier и соавт. [31], которые не обнаружили корреляции между уровнями активности ADAMTS13 и долей сверхкрупных мультимеров фВ в крови пациентов с ТМА. Более того, у обследованных нами пациентов снижение активности ADAMTS13 коррелировало со снижением количества тромбоцитов, тогда как связи между уровнем АГ: фВ и активностью фВ в плазме с одной стороны и количеством тромбоцитов в плазме не наблюдалось. Мы предполагаем, что тромбоциты выводятся из крови пациентов в результате образования тромбов на сверхкрупных мультимерах фВ, прикрепленных к стенке кровеносных сосудов микроциркуляторного русла. При сниженной активности ADAMTS13 протеолиз этой фракции фВ уменьшается, что способствует тромбообразованию в микрососудах. Однако на общее содержание фВ и на его активность в плазме всей сосудистой системы это не оказывает заметного влияния. Результаты, аналогичные нашим, были получены Henry и соавт. [7]. При обследовании больных COVID-19 с острой по-

чечной недостаточностью они наблюдали снижение активности ADAMTS13 только при тяжелых формах COVID-19, сопровождавшихся ОПП, а при средне-тяжелых и легких формах значение активности соответствовало норме. В этой же работе [7] показано, что концентрация фВ увеличивается при COVID-19 средней степени тяжести до 306 Ед/дл, а при тяжелых формах остается на том же уровне – 307 Ед/дл. Эти значения близки к полученным нами, и мы также не обнаружили разницы в содержании фВ у крайне тяжелых больных (умерших) и больных со средней степенью тяжести заболевания (выживших). В то же время, мы зафиксировали снижение активности ADAMTS13 у тяжелобольных пациентов, нуждающихся в гемодиализе. В связи с этим стоит отметить, что у детей, болеющих инфекционным гемолитико-уремическим синдромом, наблюдалась корреляция между снижением активности ADAMTS13 и тяжестью поражения почек [18].

Проведенный нами анализ кривых ROC для активности ADAMTS13 и количества тромбоцитов как предикторов смертности у пациентов с COVID-19 на гемодиализе показал, что при умеренно сниженной активности ADAMTS13 ($\leq 79\%$) у больных данной группы отношение шансов равно 8,53 ($p=0,0025$), а при активности ADAMTS13 $\leq 53\%$ этот показатель достигает значения 27,6 ($p=0,0029$). При числе тромбоцитов ≤ 75 и ≤ 16 тысяч в микролитре отношение шансов составляют 10,9 ($p=0,0003$) и 13,6 ($p=0,0221$). Детальный анализ показал, что связь между смертностью и снижением активности ADAMTS13 проявляется у пациентов ОПП на ХБП. Величина OR в этой группе при активности ADAMTS13 составила 117 ($p=0,023$), при числе тромбоцитов ≤ 16 была равна 16,2, но статистическая значимость была недостаточной ($p=0,099$). Таким

образом, именно в этой подгруппе пациентов, нуждающихся в ГД, самый высокий риск летального исхода при сниженной активности ADAMTS13. Из этих данных также следует, что у этих пациентов показатель активности ADAMTS13 является более значимым предиктором летального исхода, чем снижение числа тромбоцитов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что неблагоприятный исход у пациентов с COVID-19, находящихся на ГД, связан с развитием ТМА. Мы предполагаем, что развитию ТМА способствует умеренно сниженная активность ADAMTS13. У относительно здоровых людей умеренное снижение активности ADAMTS13 не вызывает нарушений микроциркуляции, однако при избыточной секреции фВ эндотелием этот фактор, по-видимому, становится критическим. Ассоциированная с COVID-19 ТМА описана в ряде статей [7, 32-36]. В систематическом обзоре данных девяти исследований с участием 4340 пациентов с COVID-19, проведенном Huiwei Chen et al. [37], показано, что у умерших больных количество тромбоцитов значительно ниже, чем у выживших (стандартизованная средняя разница = -0,47, 95% ДИ: -0,67 – -0,27, $p<0,01$). Мы показали, что эта закономерность применима к пациентам с COVID-19, находящихся на гемодиализе. Согласно проведенному анализу кривых Каплана-Майера, прогноз выживания для больных COVID-19 на гемодиализе, у которых исходно понижена активность ADAMTS13 и меньшее количество тромбоцитов, значительно хуже.

Подводя итог обсуждению, можно заключить, что снижение активности ADAMTS13 и падение числа тромбоцитов могут быть использованы в качестве предикторов неблагоприятного исхода у больных COVID-19, находящихся на гемодиализе.

Информированное согласие:

Данное исследование проводилось после подписания пациентами или консилиумом врачей от лица пациентов информированного согласия и было поддержано локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», протокол №01/0124 заседания от 31 января 2024 г.

Informed consent:

This study was conducted after patients or a council of doctors on behalf of patients signed informed consent and was supported by the local ethics committee of the State Budgetary Healthcare Institution City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Health Department, protocol No. 01/0124 of the meeting dated January 31, 2024.

Источник финансирования:

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 22-15-00409) и финансировалось также в рамках Государственной программы фундаментальных исследований №0088-2024-0009.

Funding source:

The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant 22-15-00409) and was also financed within the framework of the State Program for Fundamental Research No. 0088-2024-0009.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

ЕСИ* – проведение клинических исследований, сбор и обработка материала, написание статьи. ППА* – организация биохимических исследований, ОНК – организация клинических исследований, концепция исследования. ЕСС – проведение клинических испытаний, концепция исследования. НФФ – организация клинических исследований, отбор пациентов для исследования. МСБ, ВСП – проведение экспериментов с фВ. ЕЮР – помощь при обработке результатов. НВГ – анализ данных. ПВА* – концепция и организация исследований, проведение статистического анализа данных, написание статьи. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

* Внесли равный вклад

Author's contribution:

ESI* – conducting clinical studies, collecting and processing material, writing of the article. PPA* – organization of biochemical research. ONK – organization of clinical trials, research concept. ESS – conducting clinical studies. NFF – organization of clinical trials, selection of patients for research. MSB, VSP – conducting experiments to analyze the von Willebrand factor. EYR – assistance in processing the results. NVG – data analysis, article editing. article. PVA* – concept and organization of research, statistical analysis of data, writing of the article.

*equally contributed

Информация об авторах:

Иванова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения №1 ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ; 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д.3.; <https://orcid.org/0000-0001-7407-5695>, e-mail: katerineiv@mail.ru.

Авдонин Пётр Павлович – канд. биол. наук, старший научный сотрудник Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, <https://orcid.org/0000-0002-7701-772X>, e-mail: ppavdonin@gmail.com

Котенко Олег Николаевич – канд. мед. наук, главный внештатный специалист нефролог ДЗМ, руководитель Научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ; г. Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>, e-mail: olkotenko@yandex.ru

Фролова Надия Фяатовна – канд. мед. наук, заместитель главного врача по нефрологической помощи ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0002-6086-5220>, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Столяревич Екатерина Сергеевна – доктор мед. наук, проф. кафедры нефрологии ФГДО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru.

Блинова Мария Сергеевна – старший лаборант Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, e-mail: maria.s.blinova@gmail.com

Попкова Виктория Сергеевна – студентка Московской Ветеринарной Академии имени К.И. Скрябина, e-mail: vipopkova2001@gmail.com

Рыбакова Елена Юрьевна – канд. биол. наук, научный сотрудник Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, e-mail: alenska3107@mail.ru

Гончаров Николай Васильевич – доктор биол. наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией сравнительной биохимии ферментов ИЭФБ РАН; ведущий научный сотрудник НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России; <http://orcid.org/0000-0002-5452-2125>, e-mail: ngoncharov@gmail.com

Авдонин Павел Владимирович – доктор биол. наук, профессор. Зав. лабораторией физиологии рецепторов и сигнальных систем Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, <https://orcid.org/0000-0002-4138-1589>, e-mail: pvavdonin@yandex.ru

Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

Author's information:

Ivanova Ekaterina Sergeevna, <https://orcid.org/0000-0001-7407-5695>, e-mail: katerineiv@mail.ru.

Avdonin Pyotr Pavlovich, <https://orcid.org/0000-0002-7701-772X>, e-mail: ppavdonin@gmail.com

Kotenko Oleg Nikolaevich, <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>, e-mail: olkotenko@yandex.ru

Frolova Nadiya Fyaatovna, <http://orcid.org/0000-0002-6086-5220>, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Stolyarevich Ekaterina Sergeevna, <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru.

Blinova Maria Sergeevna, e-mail: maria.s.blinova@gmail.com

Popkova Victoria Sergeevna, e-mail: vipopkova2001@gmail.com

Rybakova Elena Yuryevna, e-mail: alenska3107@mail.ru

Goncharov Nikolay Vasilyevich, <http://orcid.org/0000-0002-5452-2125>, e-mail: ngoncharov@gmail.com

Avdonin Pavel Vladimirovich, <https://orcid.org/0000-0002-4138-1589>, e-mail: pvavdonin@yandex.ru

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Список литературы

1. *Diamond MS, Kanneganti TD.* Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol.* 2022;23(2):165-176. DOI: 10.1038/s41590-021-01091-0
2. *Amann K, Boor P, Wiech T et al.* COVID-19 effects on the kidney. *Der Pathologe.* 2021;42(Suppl 1):76-80. DOI: 10.1007/s00292-020-00900-x
3. *Sabaghian T, Kharazmi AB, Ansari A et al.* COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Frontiers in medicine.* 2022;9:705908. DOI: 10.3389/fmed.2022.705908
4. *Zhang J, Pang Q, Zhou T et al.* Risk factors for acute kidney injury in COVID-19 patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2023;45(1):2170809. DOI: 10.1080/0886022X.2023.2170809
5. *Mittal R, Chourasia N, Bharti VK et al.* Blood-based biomarkers for diagnosis, prognosis, and severity prediction of COVID-19: Opportunities and challenges. *Journal of family medicine and primary care.* 2022;11(8):4330-4341. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2283_21
6. *Mayne ES, George JA, Louw S.* Assessing Biomarkers in Viral Infection. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1412:159-173. DOI: 10.1007/978-3-031-28012-2_8
7. *Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS et al.* ADAMTS13 activity to von Willebrand factor antigen ratio predicts acute kidney injury in patients with COVID-19: Evidence of SARS-CoV-2 induced secondary thrombotic microangiopathy. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(Suppl 1):129-136. DOI: 10.1111/ijlh.13415
8. *Iba T, Levy JH, Levi M et al.* Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2103-2109. DOI: 10.1111/jth.14975
9. *Babraini M, Dorgalaleh A.* The Impact of SARS-CoV-2 Infection on Blood Coagulation and Fibrinolytic Pathways: A Review of Prothrombotic Changes Caused by COVID-19. *Semin Thromb Hemost.* 2022;48(1):19-30. DOI: 10.1055/s-0041-1736166
10. *Al Otair H, AlSaleh K, AlQahtany FS et al.* The Level of vWF Antigen and Coagulation Markers in Hospitalized Patients with Covid-19. *Journal of blood medicine.* 2021;12:809-817. DOI: 10.2147/JBM.S318940
11. *Bray M, Guzel MA, Lam F et al.* High levels of von Willebrand factor with reduced specific activities in hospitalized patients with or without COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;54(2):211-216. DOI: 10.1007/s11239-022-02679-5
12. *Ladikou EE, Sivaloganathan H, Milne KM et al.* Von Willebrand factor (vWF): marker of endothelial damage and thrombotic risk in COVID-19? *Clinical medicine.* 2020;20(5):e178-e182. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0346
13. *Zachariah U, Nair SC, Goel A et al.* Targeting raised von Willebrand factor levels and macrophage activation in severe COVID-19: Consider low volume plasma exchange and low dose steroid. *Thromb Res.* 2020;192:2. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.001
14. *De Cristofaro R, Liuzzo G, Sacco M et al.* Marked von Willebrand factor and factor VIII elevations in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2-positive, but not severe acute respiratory syndrome coronavirus-2-negative, pneumonia: a case-control study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2021;32(4):285-289. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000998
15. *Dolgushina N, Gorodnova E, Beznoshenko O et al.* Von Willebrand Factor and ADAMTS-13 Are Associated with the Severity of COVID-19 Disease. *Journal of clinical medicine.* 2022;11(14). DOI: 10.3390/jcm11144006
16. *Babkina AS, Ostrova IV, Yadgarov MY et al.* The Role of Von Willebrand Factor in the Pathogenesis of Pulmonary Vascular Thrombosis in COVID-19. *Viruses.* 2022;14(2). DOI: 10.3390/v14020211
17. *Favaloro EJ, Henry BM, Lippi G.* Increased VWF and Decreased ADAMTS-13 in COVID-19: Creating a Milieu for (Micro)Thrombosis. *SeminThrombHemost.* 2021;47(4):400-418. DOI: 10.1055/s-0041-1727282
18. *Emirova KM, Orlova OM, Chichuga EM et al.* A Moderate Decrease in ADAMTS13 Activity Correlates with the Severity of STEC-HUS. *Biomolecules.* 2023;13(11). DOI: 10.3390/biom13111671
19. *Kremer Hovinga JA, Zeerleder S, Kessler P et al.* ADAMTS-13, von Willebrand factor and related parameters in severe sepsis and septic shock. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2284-2290. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02743.x
20. *Van den Born BJ, Van der Hoeven NV, Groot E et al.* Association between thrombotic microangiopathy and reduced ADAMTS13 activity in malignant hypertension. *Hypertension.* 2008;51(4):862-866. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.107.103127
21. *Martin K, Borgel D, Lerolle N et al.* Decreased ADAMTS-13 (A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) is associated with a poor prognosis in sepsis-induced organ failure. *Crit Care Med.* 2007;35(10):2375-2382
22. *Bazcan M, Montaruli B, Sciascia S et al.* Low ADAMTS 13 plasma levels are predictors of mortality in COVID-19 patients. *Internal and emergency medicine.* 2020;15(5):861-863. DOI: 10.1007/s11739-020-02394-0
23. *De Jongh R, Ninivaggi M, Mesotten D et al.* Vascular activation is a strong predictor of mortality in coronavirus disease 2019 patients on the ICU. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2021;32(4):290-293. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001007
24. *Rodriguez Rodriguez M, Castro Quismondo N, Zafra Torres D et al.* Increased von Willebrand factor antigen and low ADAMTS13 activity are related to poor prognosis in covid-19 patients. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(4):O152-O155. DOI: 10.1111/ijlh.13476
25. *Sweeney JM, Barouqa M, Krause GJ et al.* Low ADAMTS13 Activity Correlates with Increased Mortality in COVID-19 Patients. *TH open : companion journal to thrombosis and haemostasis.* 2021;5(1):e89-e103. DOI: 10.1055/s-0041-1723784
26. *Xu X, Feng Y, Jia Y et al.* Prognostic value of von Willebrand factor and ADAMTS13 in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2022;218:83-98. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.08.017
27. *Tiscia G, Favuzzi G, De Laurenzo A et al.* The Prognostic Value of ADAMTS-13 and von Willebrand Factor in COVID-19 Patients: Prospective Evaluation by Care Setting. *Diagnostics.*

2021;11(9). DOI: 10.3390/diagnostics11091648

28. Ward SE, Fogarty H, Karampini E et al. ADAMTS13 regulation of VWF multimer distribution in severe COVID-19. *J ThrombHaemost.* 2021;19(8):1914-1921. DOI: 10.1111/jth.15409

29. Mancini I, Baronciani L, Artoni A et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J ThrombHaemost.* 2021;19(2):513-521. DOI: 10.1111/jth.15191

30. Remuzzi G, Galbusera M, Noris M et al. von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) is deficient in recurrent and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2002;100(3):778-785. DOI: 10.1182/blood-2001-12-0166

31. Veyradier A, Obert B, Houllier A et al. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood.* 2001;98(6):1765-1772.

32. Karabag Yılmaz E., Cebi M. N., Karahan I. et al. COVID-19 associated thrombotic microangiopathy. *Nephrology.* 2023;28(10):557-560. DOI: 10.1111/nep.14225

33. Warnecke B, Kapoor V, Webb A et al. COVID-19-induced thrombotic microangiopathy: A great mimicker of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Clinical case reports.

2023;11(1):e6463. DOI: 10.1002/ccr3.6463

34. Masuda E, Fukushima K, Hebisawa Y et al. Coronavirus disease 2019-associated thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange and antihypertensive therapy in a patient with HIV: A case report with literature review. *Medicine.* 2023;102(41):e35469. DOI: 10.1097/MD.00000000000035469

35. Ardalan M, Moslemi M, Pakmehr A et al. TTP-like syndrome and its relationship with complement activation in critically ill patients with COVID-19: A cross-sectional study. *Heliyon.* 2023;9(6):e17370. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17370

36. Samaan F, Freitas RAP, Viana R et al. Critically ill patients with COVID-19-associated acute kidney injury treated with kidney replacement therapy: Comparison between the first and second pandemic waves in Sao Paulo, Brazil. *PLoS One.* 2023;18(11):e0293846. DOI: 10.1371/journal.pone.0293846

37. Chen H, Yang G, Long Y et al. Lymphocyte and Platelet Counts, as well as Interleukin-6 Levels, Predict Mortality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM. 2021;2021:5582908. DOI: 10.1155/2021/5582908

Дата получения статьи: 04.06.2024

Дата принятия к печати: 31.10.2024

Submitted: 04.06.2024

Accepted: 31.10.2024