

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ.

Рузиев З.М.

Кафедра гематологии и клинико-лабораторной диагностики

Бухарский государственный медицинский институт

Бухара, Узбекистан

АННОТАЦИЯ

COVID-19 — системная инфекция, оказывающая существенное влияние на систему кроветворения и гемостаз. Рассмотрены современные подходы к профилактике и лечению тромботических/тромбоэмболических осложнений при COVID-19. В обзоре рассмотрены изменения параметров системы гемостаза у пациентов с COVID-19 и проанализирована их практическая значимость. Наши данные подтверждают, что хроническое воспаление приводит к нарушениям свертывающей системы крови в сторону гиперкоагуляции, а в последующем и к тромбообразованию, и тем более опыт и возраст пациентов с COVID-19 и чем выше активность основного заболевания, тем более выражены изменения коагуляционного гемостаза в сторону гиперкоагуляции.

Ключевые слова: гемостаз, антитромботическая терапия, система свертывания крови, тромбоз, сосудисто-тромбоцитарная система, SARS-CoV-2, COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ. Одним из наиболее частых осложнений COVID-19 является гиперкоагуляция. Постепенное повышение уровня D-димера в течение заболевания тесно связано с ухудшением состояния больного и плохим прогнозом. Лимфопения является одним из наиболее значимых проявлений этой инфекции и имеет прогностический потенциал. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам и пиковое соотношение тромбоцитов к лимфоцитам также могут иметь прогностическое значение при выявлении тяжелого течения заболевания. Мониторинг динамики количества лимфоцитов и маркеров воспаления, таких как лактатдегидрогеназа

(ЛДГ), С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), может помочь прогнозировать критические заболевания и способствовать своевременному оказанию интенсивной терапии.

Пациенты, инфицированные COVID-19, независимо от того, госпитализированы ли они или лечатся амбулаторно, подвергаются высокому риску развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в связи с чем настоятельно рекомендуется ранняя и долгосрочная фармакологическая тромбопрофилактика низкомолекулярным гепарином [2,4, 6]. При виремии SARS-CoV-2 в основном поражает ткани, экспрессирующие высокие уровни ACE2, такие как легкие, сердце и желудочно-кишечный тракт [7,8]. Примерно через 7-14 дней после появления начальных симптомов выявляются клинические проявления заболевания с выраженным системным увеличением провоспалительных цитокинов, что можно даже назвать «цитокиновым штормом». В этот момент лимфопения становится вполне очевидной. Хотя этиология лимфопении при COVID-19 до конца не изучена, можно выделить некоторые факторы, приводящие к этому состоянию. Активация цитокинов может быть связана и с атрофией лимфоидных органов, в т.ч. селезенке, что также снижает количество циркулирующих лимфоцитов [9,10,15]. Другие маркеры гиперкоагуляции, такие как удлинение протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), увеличение продуктов распада фибрина, тяжелая тромбоцитопения, приводят к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), требующего постоянной настороженности или немедленного вмешательства.

Гуань и колл. опубликовала данные клинических анализов крови о 1099 подтвержденных случаях COVID-19 за первые два месяца эпидемии в Китае. При поступлении у подавляющего большинства больных отмечалась лимфоцитопения (83,2%), у 36,2% - тромбоцитопения и у 33,7% - лейкопения. При тяжелом течении заболевания эти нарушения были более выражены по сравнению со среднетяжелым течением заболевания (96,1 против 80,4 % - лимфоцитопения; 57,7 против 31,6 % - тромбоцитопения; 61,1 против 28,1 %). - лейкопения). Эти результаты хорошо

согласуются с четырьмя другими исследованиями (201 случай подтвержденного COVID-19 соответственно) за тот же период в Китае [11,12,20]. В частности, два таких исследования выявили связь между лимфопенией и необходимостью интенсивной терапии, тогда как Wu et al. Лимфопения также была зарегистрирована примерно у 40% первых госпитализированных пациентов с COVID-19 в Сингапуре. Позднее процент больных с лимфоцитопенией был подтвержден. У 69% пациентов с низкими лимфоцитами была реактивная популяция лимфоцитов, включающая субпопуляцию лимфоплазматоидных клеток, отсутствовавшая в периферической крови больных ОРВИ в 2003 г. Оценка динамики количества лимфоцитов может помочь прогнозировать исход заболевания. болезнь. Тан и колл. предложили прогностическую модель, основанную на количестве лимфоцитов в двух временных точках: на 10-12 день от появления симптомов пациенты с менее чем 20% лимфоцитов и менее 5% на 17-19 день имеют неблагоприятный прогноз [13,14,16].

Метаанализ девяти исследований показал, что тромбоцитопения тесно связана с тяжестью течения COVID-19: более выраженное снижение количества тромбоцитов отмечалось в случае летальных исходов. По данным многомерного анализа, соотношение тромбоцитов к лимфоцитам во время пика тромбоцитов оказалось независимым прогностическим фактором длительной госпитализации. Было высказано предположение, что высокое соотношение тромбоцитов к лимфоцитам свидетельствует о более интенсивном цитокиновом шторме, вызванном повышенной активацией тромбоцитов [17,18,21].

Цель исследования: Изучить показатели коагуляционного гемостаза в зависимости от степени активности заболевания COVID-19.

Материал и методы исследования. В лаборатории гемостаза Бухарского областного многопрофильного медицинского центра было проведено гемостазиологическое обследование пациентов, которое включало оценку следующих звеньев этой системы:

Коагуляционный гемостаз - ПВ, ПТИ, АЧТВ, МНО, Фибриноген с помощью коагулометра. А также сосудисто-тромбоцитарный гемостаз - PLT, PCT, MPV, PDW

с использованием гематологического анализатора. Для изучения показателей гемостаза наше исследование проводилось на одноканальном коагулометре (HumaClot Junior).

По данным ретроспективного анализа, история болезни из Бухарского областного многопрофильного медицинского центра является зависимым фактором риска обострения заболевания до критического (необходимость пребывания в отделении интенсивной терапии, ИВЛ, смерть или перевод в сепсис) у 120 пациентов. при подтвержденном COVID-19 наряду с насыщением крови кислородом и С-реактивным белком >200 мг/л отмечался уровень D-димера >2500 нг/мл (ОР 5,8 при 95% ДИ в пределах: 3,2-15,2) [14]. В целом считается, что из изученных показателей, характеризующих состояние системы гемостаза, D-димер является наиболее привлекательным как маркер тяжести и плохого прогноза при COVID-19 — его определение широко доступно и стандартизировано, а различия между группами живых и мертвых хорошо выражены [7]. Протромбиновое время также имеет прогностическое значение. однако в период госпитализации его изменения у больных с неблагоприятным прогнозом не столь выражены, как у D-димера, и в целом несколько превышают верхнюю границу нормы. Специалисты Международного общества тромбозов и гемостаза рекомендуют во время госпитализации определять уровень D-димера в крови, протромбиновое время, концентрацию фибриногена и выполнять подробный общий анализ крови, в том числе уровень тромбоцитов, с последующим регулярным контролем этих показателей. показателей (ежедневно или чаще с выраженным увеличением D-димера, увеличением протромбинового времени, уровнем тромбоцитов 1000 нг/мл [15].

Результаты исследования и обсуждения.

Проведено исследование уровня ПВ, ПТИ, АЧТВ, МНО, фибриногена в основной группе. В нашем исследовании активность ПВ, АЧТВ и МНО у пациентов с COVID-19 была ниже значений контрольной группы ($p < 0,05$). Превосходство

таких факторов, как АЧТВ, более высокие значения ПТИ и фибриногена при COVID-19 наблюдалось более точно по сравнению с группой, в которую вошли пациенты без патологии COVID-19 ($p < 0,05$).

Как известно, в норме большинство тромбоцитов во всех сосудах кровеносного русла находится в неактивной форме. Однако при патологических состояниях, таких как системное воспаление, тромбоциты могут спонтанно активироваться без контакта с субэндотелием [17]. В физиологических условиях наблюдается низкая спонтанная агрегация, которая значительно увеличивается при воспалении или сосудистой патологии. Ее интенсивность зависит от многих факторов и, как правило, связана с выбросом тромбоксана A_2 – мощного маркера гемостатического потенциала, указывающего на наличие активных тромбоцитов *in vivo* [14]. Процесс агрегации заключается в прикреплении активированных тромбоцитов в кровотоке друг к другу и к ранее фиксированным тромбоцитам в области повреждения, опосредованном фибрином и фактором фон Виллебранда [10, 12]. Для нашего исследования, доступным информативным маркером активации тромбоцитарного звена гемостаза является уровень ГАТ. Мы обнаружили, что у пациентов с COVID-19 статистически достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами не только количество тромбоцитов, но и их функциональная активность. Низкий уровень ГАТ и высокий тромбокрит тромбоцитов являются важным показателем тромбогенного эндотелиоза. В связи с повышением функциональной активности тромбоцитов образуются множественные агрегаты тромбоцитов, что приводит к нарушению микроциркуляции и ухудшению кровоснабжения миокарда. Для определения активности гормона роста исследовали уровни НАТ, MPV, Pct, PDW в крови. Из перечисленных значений ГАТ значения были ниже, а значения Pct и PDW — выше, чем в контрольной группе и группе больных COVID-19 ($P < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Активация тромбоза и, реже, тромботические или тромбоемболические осложнения являются важным элементом патогенеза COVID-19. Их тяжесть связана с тяжестью проявлений COVID-19 и его прогнозом. Многие

в профилактике и лечении тромбозов при COVID-19 остается неясным. Выбор вариантов лечения конкретного пациента остается приоритетом лечащих врачей, которые в настоящее время действуют, исходя из ранее известных фактов, соображений экспертного сообщества, оперативно накапливающих данные о результатах различных вмешательств при COVID19, а также собственного опыта.

По данным литературы, у пациентов с COVID-19 наблюдалась значительная активация коагуляции и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Выявлено не только увеличение количества тромбоцитов, что является отражением тяжелого системного воспаления, но и активация функциональной активности тромбоцитов. Это было подтверждено значительным увеличением производительности этой системы у пациентов с COVID-19. Таким образом, показатели коагуляции и тромбоцитарного гемостаза на фоне COVID-19 характеризуются более выраженной дестабилизацией в сторону высокой активности изучаемых показателей этих систем по сравнению с пациентами, не заболевшими COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID19. J Thromb Haemost. 2020. doi:10.1111/JTH.14844.
2. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID- 19. J Thromb Haemost. 2020. doi:10.1111/jth.14810.
3. Klok FA, Kruipb MJHA, van der Meerc NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
4. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18:844-7. doi:10.1111/jth.14768
5. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A metaanalysis. Clin Chim Acta. 2020. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022.



6. Anvarovna N. S. Features Of Kidney Damage at Patients with Ankylosing Spondiloarthritis //Texas Journal of Medical Science. – 2021. – T. 3. – C. 18-22.
7. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. the Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis- induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost. 2019;17:1989-94. doi:10.1111/jth.14578.
8. Naimova N. S. et al. Features of coagulation and cellular hemostasis in rheumatoid arthritis in patients with cardiovascular pathology //Asian Journal of Multidimensional Research (AJMR). – 2019. – T. 8. – №. 2. – C. 157-164.
9. Наимова Ш. А. The degree of secondary osteoporosis in rheumatological patients and ways of its prevention //Новый день в медицине. – 2020. – №. 1. – C. 56-58.
10. Алиахунова М. Ю., Наимова Ш. А. Features of kidney damage at patients with rheumatoid arthritis //Новый день в медицине. – 2020. – №. 2. – C. 47-49.
11. Наимова Ш. А., Рузиева Ф. А. Особенности почечной коморбидности при ревматологических заболеваниях //Вестник науки и образования. – 2020. – №. 24-2 (102).
12. Anvarovich R. A., Anvarovna N. S. The influence of deficiency of microelements in children with bronchial hyperreactivity //Вестник науки и образования. – 2020. – №. 24-2 (102).
13. Наимова Ш. А., Латипова Н. С., Болтаев К. Ж. Коагуляционный и тромбоцитарный гемостаз у пациентов с ревматоидным артритом в сочетании с сердечно-сосудистом заболеванием //Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2017. – №. 2. – C. 150-152.
14. Sulaymanova G. T., Amonov M. K. Regional Causes of Iron Deficiency Anemia, Pathogenesis And Use Of Antianemic Drugs // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research (ISSN – 2689-1026) – 2021. April 30 – P. 165-170.
15. Boltayev K. J., Naimova S. A. Risk factors of kidney damage at patients with rheumatoid arthritis //WJPR (World Journal of Pharmaceutical Research). – 2019. – T. 8. – №. 13.
16. Наимова Ш. А. Таълим соҳасидаги инновацион педагогик фаолиятнинг аҳамияти //Ta'lim fidoyilari. – 2022. – T. 14. – №. 1. – C. 103-107.
17. Sulaymonova Gulnoza Tulkinjanovna, Raufov Alisher Anvarovich. The influence of deficiency of microelements in children with bronchial hyperreactivity // ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal (ISSN: 2249-7137) – 2020. April – Vol. 10, Issue 4, April –P. 846-853.

18. Shadjanova N. S. Features of hemostasis in rheumatoid arthritis patients with ischemic hearth disease //International Engineering Journal for Research & Development. – 2022. – T. 7. – №. 1-P. – C. 1-5.
19. Boltayev K., Shajanova N. Anemia associated with polydeficiency in elderly and senile people //Galaxy International Interdisciplinary Research Journal. – 2022. – T. 10. – №. 2. – C. 688-694.
- 20.Наимова, Ш.А. COVID-19 ПАНДЕМИЯ И КОМОРБИДНОСТЬ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯ // ORIENSS. 2022. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-pandemiya-i-komorbidnost-revmaticheskikh-zabolevaniya> (дата обращения: 27.08.2023).
- 21.Naimova S. A. Principles of early diagnosis of kidney damage in patients of rheumatoid arthritis and ankylosing spondiloarthritis //British Medical Journal. – 2021. – T. 1. – №. 1.

