

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ КОВИДНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.И.Махмудов.¹, Ш.М.Йулдашев.², А.Мадрахимов.³

¹Ферганский медицинский институт общественного здоровья,

^{2,3}Ферганский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Для цитирования: © Махмудов Н.И., Йулдашев Ш.М., Мадрахимов А.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ КОВИДНОЙ ИНФЕКЦИИ. ЖКМП.-2023.-Т.3.-№3.-С

Поступила: 10.07.2023

Одобрена: 11.07.2023

Принята к печати: 30.08.2023

Аннотация: Коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2 — характеризуется активацией системы гемостаза, что в наиболее тяжелых случаях может приводить к развитию коагулопатии потребления. Является ли COVID-19 непосредственной причиной коагулопатии или они возникают по мере прогрессирования инфекционного процесса до последнего момента остаётся не выясненным [2]. SARS-CoV-2 преимущественно нацелен на респираторный эпителий, где он попадает в клетки организма через рецептор ACE2 (ангиотензин превращающий фермент-2) [10].

Ключевые слова: *коронавирусная инфекция, лабораторные исследования, коагуляционный гемостаз.*

OG'IR KECHADIGAN KOVID INFEKSIYASINING PROGNOSTIK LABORATORIYA KO'RSATKICHLARI

N.I.Mahmudov.¹, Sh.M.Yuldashev.², A.Madraximov.³

¹Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti,

^{2,3}Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi Farg'ona filiali.

Izoh: © Mahmudov N.I., Yuldashev Sh.M., Madraximov A.

OG'IR KECHADIGAN KOVID INFEKSIYASINING PROGNOSTIK LABORATORIYA KO'RSATKICHLARI. KPTJ.-2023-N.3.-№3-M

Qabul qilindi: 10.07.2023

Ko'rib chiqildi: 11.07.2023

Nashrga tayyorlandi: 30.08.2023

Annotatsiya: SARS-CoV-2 virusi keltirib chiqaradigan o'tkir yuqumli kasallik bo'lgan koronavirus infeksiyasi (COVID-19) gemostaz tizimining faollashishi bilan tavsiflanadi, bu eng og'ir holatlarda iste'mol koagulopatiyasining rivojlanishiga olib kelishi mumkin. SARS-CoV-2 koagulopatiyaning bevosita sababi bo'ladimi, yoki ular yuqumli jarayon davom yetishi bilan sodir bo'ladimi, oxirgi lahzagacha noaniq bo'lib qolmoqda [2]. SARS-CoV-2 asosan nafas olish epiteliysiga qaratilgan bo'lib, u organizm hujayralariga ACE2 retseptorlari (angiotensinga aylantiruvchi ferment-2) orqali kiradi [10].

Kalit so'zlar: *koronavirus infeksiyasi, laboratoriya tadqiqotlari, koagulyatsion gemostaz.*

PROGNOSTIC LABORATORY INDICATORS OF THE SEVERITY OF COVID INFECTION

N.I. Makhmudov.¹, Sh.M.Yuldashev.², A.Madrakhimov.³

¹Fergana medical institute of public health,

^{2,3}Ferghana branch of the Republican scientific center of emergency medical.

For situation: © Makhmudov N.I., Yuldashev Sh.M., Madrakhimov A.

PROGNOSTIC LABORATORY INDICATORS OF THE SEVERITY OF COVID INFECTION. JCPM.-2023.P.3.№3-A

Received: 10.07.2023

Revised: 11.07.2023

Accepted: 30.08.2023

Annotation: Coronavirus infection (COVID-19), an acute infectious disease caused by the SARS—CoV-2 virus, is characterized by activation of the hemostasis system, which in the most severe cases can lead to the development of consumption coagulopathy. Whether COVID-19 is the direct cause of coagulopathy or they occur as the infectious process progresses remains unclear until the last moment [2]. SARS CoV 2 mainly targets the respiratory epithelium, where it enters the body's cells through the ACE2 receptor (angiotensin converting enzyme-2) [10].

Keywords: *coronavirus infection, laboratory studies, coagulation hemostasis.*

Введение: При тяжелом течении COVID 19 имеют место два разных патологических механизма нарушения свертывающей системы крови, проявляющихся характерными клиническими симптомами. В легких и, возможно, в других органах происходит локальное поражение эндотелия сосудов, приводящее к ангиопатии, активации и агрегации тромбоцитов,

формированию тромбов и сопутствующему потреблению тромбоцитов [1]. Повышение уровня фибриногена и активация коагуляции, прямое повреждающее воздействие вируса на эндотелий, а также усиление взаимодействия тромбоцита с эндотелием сосуда играют важную роль в развитии тромботических осложнений. Системная гиперкоагуляция и гиперфибриногенемия

увеличивают вероятность тромбоза крупных сосудов и тромбозэмболических осложнений. [7] Частота бессимптомных и клинически выраженных тромботических /тромбозэмболических осложнений (ТЭО) при COVID-19, трудность диагностики (проблемы инструментального обследования больных, лежащих на животе, стремление ограничить вовлечение дополнительного оборудования и персонала) не позволяют выяснить эти причины.

Высока частота венозных и артериальных тромбозов у тяжелых больных COVID-19. Так, у больных пневмонией при COVID-19, находившихся в блоках интенсивной терапии в Дании, 13% из которых умерли, симптомный тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбозэмболия легочных артерий (ТЭЛА), ишемический инсульт, инфаркт миокарда или артериальная тромбозэмболия отмечены в 31% случаев [4]. При этом преобладали объективно подтвержденные венозные ТЭО (27%, у большинства — ТЭЛА), при 3,7% артериальных тромбозов. По данным одного центрального ретроспективного исследования в Китае у больных с тяжелой пневмонией при COVID-19 в блоке интенсивной терапии, частота тромбоза вен нижних конечностей составляла 25% [5].

Ключевым признаком инфекции SARS-CoV-2 является коагулопатия – повышенная готовность к тромбозу, подтверждаемая клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции, активации различных факторов свертывания, повышением уровня D-димера, снижением фибринолиза [8]. В исследовании, было выявлено увеличение содержания D-димера в 46,4% случаев, из них 40% пациентов страдали легкой и среднетяжелой COVID-19, а 60% больных в тяжелом состоянии находились в ОИТ [9]. Еще в одном исследовании высокий уровень D-димера был связан с неблагоприятным прогнозом болезни [3].

Существует несколько факторов, ускоряющих коагуляцию и формирование тромбоза: SARS-CoV-2-индуцированный цитокиновый шторм; фибринолитическая система подавляется за счет уменьшения активности

активатора плазминогена урокиназного типа и повышения высвобождения ингибитора активатора плазминогена-1; в свою очередь тромбоциты активируются провоспалительными цитокинами, поврежденный эндотелий связываясь с тромбоцитами дополнительно ускоряет тромботическую реакцию [7].

COVID-19 в результате активации макрофагов и нейтрофилов, апоптоза лимфоцитов вызывает острое повреждение легких. Увеличению проницаемости капилляров вследствие повреждения эндотелия сосудов путем активации системы комплемента приводит к образованию воспалительных тромбов. В результате активации фибринолитической системы в циркуляторное русло поступают фрагменты деградации фибрина (D-димеры) [8].

Цель исследования: Изучение показателей системы гемостаза при гиперкоагуляционном синдроме у больных постковидной пневмонией находившихся в блоках интенсивной терапии. Материал и методы: В период пандемии COVID-19 на лечении в провизорных отделениях ФФРНЦЭМ находились пациенты с постковидной пневмонией. Методы исследования тромбоцитарного гемостаза: подсчет количества тромбоцитов в жидкой части крови, определение качества тромбоцитов и подсчет в мазке крови методом Фолио.

Методы исследования коагуляционного гемостаза: определение активированного частичного (парциального) тромбопластинового времени (АЧТВ или АПТВ, сек), протромбиновое время (ПТВ, сек), протромбиновый индекс (ПТИ, %) по Quick (1935), МНО, стандартизированным по международному индексу чувствительности (МИЧ 1.1), концентрация фибриногена в плазме (г/л) по Rutberg на полуавтоматическом коагулометре и определение количества D-димера (нг/мл) методом ИФА.

Результаты и обсуждения: Проведен ретроспективный анализ историй болезней больных в период пандемии COVID-19. От общего числа больных мужчины 956 (52.2%), женщины 873 (47.8%). С наибольшей частотой

заболеваемость ковидной пневмонией отмечалась в 50-69 летнем (24.6%) и 60-69 летнем (26.2%) возрасте.

Таблица 1. Методы исследования коагуляционного гемостаза при COVID-19.

Наименование анализа	Определение при поступлении больного	
	Да	Нет
Подсчёт количества тромбоцитов (метод Фонио)	+	-
Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ или АПТВ, сек)	+	-
Протромбиновое время (ПТВ, по Quick, 1935)	+	-
Протромбиновый индекс (ПТИ, по Quick, 1935)	+	-
МНО, стандартизированный по международному индексу чувствительности (МИЧ 1.1)	+	-
Фибриноген в плазме (г/л) по Rutberg	+	-
Количество Д-димера (нг/мл) методом ИФА	+	-

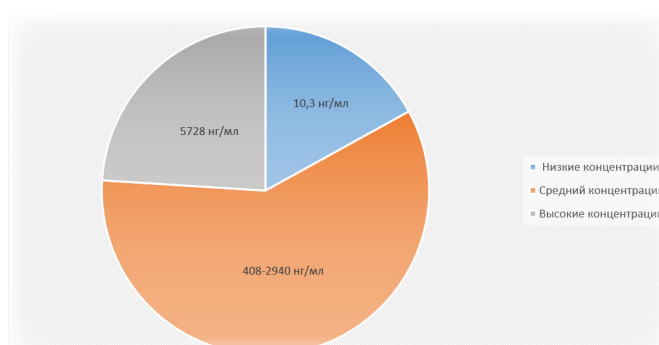
Мужчины 956 (52.2%)

Женщины 873 (47.8%)

Всем больными выполняли стандартные коагулологические и клинические лабораторные тесты: количественная оценка форменных элементов крови, подсчёт тромбоцитов и эритроцитов, АЧТВ/АПТВ, протромбиновое время (ПВ) и протромбиновый индекс (ПТИ,) международное нормализованное отношение (МНО), концентрация фибриногена (г/л) в плазме и определение количества Д-димера (нг/мл).

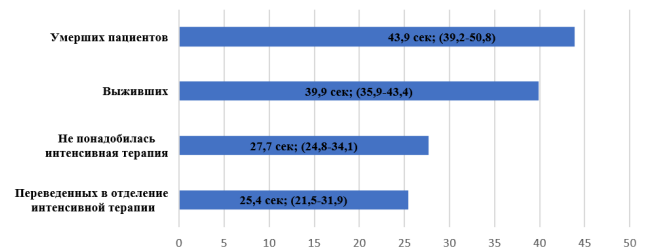
Плазменная концентрация Д-димера. В период пандемии в провизорных отделениях проведено всего 1774 анализа, из них наиболее низкие концентрации 10,3 нг/мл, максимально высокие концентрации 5728,7 нг/мл, средняя концентрация колебалась в пределах 408 – 2940 нг/мл. По данным исследования плазменная концентрация Д-димера превышала 810 нг/л у 1142 (64,4%) из 1774 человек.

Диаграмма 1. “Плазменная концентрация Д-димера”.



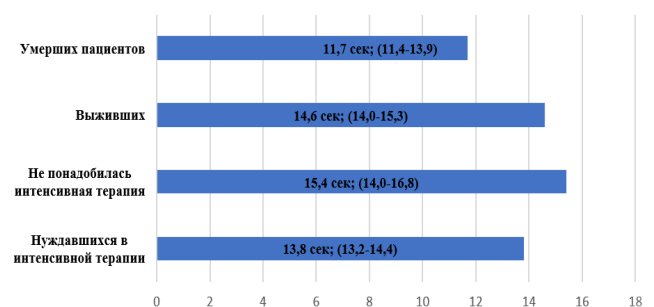
Активированное частичное тромбопластиновое время. Показатели АЧТВ при COVID-19 значительно не различались у пациентов, переведенных в отделение интенсивной терапии 25,4 сек (21,5–31,9) и тех, кому не понадобилась интенсивная терапия 27,7 сек (24,8–34,1), у выживших 39,9 (35,9–43,4) сек и умерших пациентов с COVID-19 43,9 (39,2–50,8) сек.

Диаграмма 2. Показатели АЧТВ при COVID-19.



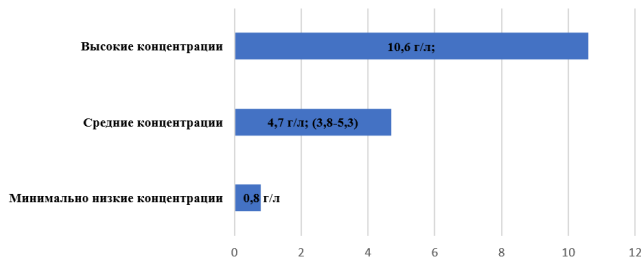
Протромбиновое время. Всего в провизорных отделениях в период пандемии проведено 2738 анализов, из них низкие показатели 9 сек., высокие 31 сек., средние колебания 13–19 сек. При COVID-19 увеличение показателя протромбинового времени отмечалось у пациентов, нуждавшихся в интенсивной терапии 13,8 (13,2–14,4) сек; те, кому она не понадобилась 15,4 (14,0–16,8) сек, $p=0,01$; а также у умерших 11,7 (11,4–13,9) сек по сравнению с выжившими 14,6 (14,0–15,3) сек, $p<0,001$.

Диаграмма 3. Показатели протромбиновое время (ПВ) при COVID-19.



Плазменная концентрация фибриногена. За время пандемии в провизорных отделениях произведено 2768 анализов, из них отмечались минимально низкие концентрации 0.8 г/л, высокие концентрации не выше 10.6 г/л, средние концентрации фибриногена плазмы колебались в пределах 4,7 г/л (3,8–5,3 г/л).

Диаграмма 4. Плазменная концентрация фибриногена при COVID-19.



В целом значимо концентрация фибриногена у выживших и умерших пациентов не различалась.

Таблица 2. Сравнительные данные лабораторные показатели коагулопатии при COVID-19.

Наименование анализа	Низкие показатели	Средние показатели	Высокие показатели
Подсчёт количества тромбоцитов	160	210 - 550	650
Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ или АПТВ, сек)	25,4	21,5 - 31,9	50,8
Протромбиновое время (ПТВ, сек)	9	13 - 19	31
Фибриноген в плазме (г/л)	0,8	3,8 - 5,3	10,6
Количество Д-димера (нг/мл)	10,3	408 - 2940	5728,7

Выводы: 1. Инфекция SARS-CoV-2/COVID-19 часто вызывает гиперкоагуляцию с воспалением, сопровождается повышением уровня факторов свертывания крови и нарушением нормального гомеостаза клеток эндотелия сосудов. С прогностической целью у всех пациентов с инфекцией COVID-19 рекомендуется измерять простые лабораторные маркеры: D-димер, ПТВ, тромбоциты и фибриноген. Уровень маркеров может помочь при выявлении пациентов, требующих своевременной госпитализации в ОРИТ с тщательным мониторингом лабораторных показателей.

2. Концентрацию D-димера желательно определять у всех больных COVID-19. Следует отметить, что значимым считается повышение уровня D-димера в 3–4 раза. В настоящее время доказана связь повышенного уровня D-димера с высокой смертностью у пациентов с COVID-19. Таким образом, D-димер является маркером тяжести заболевания и худшего прогноза.

3. COVID-19-ассоциированная коагулопатия проявляется в виде повышения уровня фибриногена, протромбинового времени ПТВ и D-ди-

мера, небольших изменений АЧТВ и уровня тромбоцитов на ранней стадии инфекции.

4. Госпитализированные с COVID-19 пациенты нуждаются в проведении полного 3-месячного курса антикоагулянтной терапии с целью профилактики венозных тромбозов и ТЭЛА.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: unanswered questions. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020 Jun.
2. Bikdeli B, Madhavan M.V., Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. JACC. 2020.
3. Campbell C.M., Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis? Circulation 2020 Jun.
4. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., Monteiro RAA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. J Thromb Haemost. 2020.
5. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. Journal of Clinical Pathology 2020 May.
6. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. J Thromb Haemost. 2020.
7. Glas GJ, Van Der Sluijs KF, Schultz MJ, Hofstra JJH, Van Der Poll T, Levi M. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2013 Jan.
8. Gralinski LE, Bankhead A, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, Matzke M, Webb-Robertson BJM, Luna ML, Shukla AK, Ferris MT, Bolles M, Chang J, Aicher L, Waters KM, Smith RD, Metz TO, Law GL, Katze MG, McWeeney S, Baric RS. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. mBio. 2013 Aug;4.

9. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J, Liu L, Shan H, Lei C-L, Hui DS-C, Du B, Li L-J, Zeng G, Yuen KY, Chen R-C, Tang C-L, Wang T, Chen P-Y, Xiang J, Li S, Wang JI, Liang Z-Y, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y-H, Peng P, Wang J-M, Liu J-Y, Chen Z, Li G, Zheng Z-J, Qiu S-Q, Luo J, Ye C-J, Zhu S-Y, Zhong N-S; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. The New England Journal of Medicine 2020 Apr.
10. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. Journal of Clinical Pathology 2020 May.

Информация об авторх:

© МАХМУДОВ Н.И.- Заведующий кафедрой Госпитальной терапии, к.м.н., доцент, Ферганского медицинского института общественного здоровья, г. Фергана.

© ЙУЛДАШЕВ Ш.М.- Ферганский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи., г. Фергана.

© МАДРАХИМОВ А.- Ферганский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи., г. Фергана.

Muallif haqida ma'lumot:

© MAHMUDOV N.I.- Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti, Gospiatal terapiya kafedrasini mudiri, t.f.n., dotsent. Farg'ona sh.

© YULDASHEV Sh.M.- Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi Farg'ona filiali., Farg'oan sh.

© MADRAXIMOV A.- Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi Farg'ona filiali., Farg'oan sh.

Information about the authors:

© MAKMUDOV N.I. - Head of the Department of Hospital Therapy, PhD, Associate Professor, Ferghana medical institute of public health, Ferghana.

© YULDASHEV Sh.M.- Ferghana branch of the Republican scientific center of emergency medical., Ferghan.

© MADRAKHIMOV A. - Ferghana branch of the Republican scientific center of emergency medical., Ferghan.