

ISSN 2091-5853

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI



JURNALI

**NAZARIY
VA
KLINIK
TIBBIYOT**

5 2021

ЖУРНАЛ

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ
и КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

ЎЗБЕКИСТОН RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va
KLINIK TIBBIYOT
JURNALI**



**JOURNAL
of THEORETICAL
and CLINICAL
MEDICINE**

Рецензируемый научно-практический журнал.

Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.

Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),
проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. А.М. ХАДЖИБАЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

5

ТАШКЕНТ – 2021

Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Муминов О.А.
Частота тромбозоболемических осложнений у больных с коронавирусной инфекцией.

Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Муминов О.А.
Лабораторный мониторинг патологии коагуляционного гемостаза у больных COVID-19.

Babadzhanova Sh.A., Kurbonova Z.Ch., Muminov O.A.
The frequency of thromboembolic complications in patients with coronavirus infection.

Kurbonova Z.Ch., Babadzhanova Sh.A., Muminov O.A.
Laboratory monitoring of coagulation hemostasis pathology in COVID-19 patients.

УДК: 616.151.511-616.92/93

ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ ПАТОЛОГИИ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ COVID-19

Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Муминов О.А.

Ташкентская медицинская академия,

Зангиатинская специализированная инфекционная больница №2

ХУЛОСА

COVID-19 билан касалланган беморларда плазма гемостазида гиперкоагуляция ҳолати кузатилади. Гиперкоагуляция қон ивиши вақти, АҚТВ, протромбин вақти, ХНМ, тромбин вақти қисқариши, ПТИ, фибриноген миқдори, плазмининг гепаринга толерантлиги ва тромботест охиши билан намоён бўлди. Бу ўзгаришлар оғир ва ўта оғир даражадаги коронавирус инфекциясида кучлироқ намоён бўлди.

Калит сўзлар: коагуляцион гемостаз, COVID-19.

Тщательное наблюдение за пациентами с COVID-19 показало, что у многих из них имеются нарушения в системе гемостаза. Установлено, например, что диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) имело место у 71,4% больных, умерших от тяжелой формы COVID-19 [4,12].

В ходе различных исследований было определено, что нарушение иммунной регуляции, повышенные метаболические потребности и прокоагулянтная активность вызываются коронавирусом и являются причиной неблагоприятных исходов у больных с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями [1-3,5,6,8,13].

Микроваскулярный тромбоз, как причина этих осложнений, наравне со стрессовой кардиопатией, миокардитом и инфарктом миокарда второго типа, с учетом эндотелиальной дисфункции и состояния гиперкоагуляции связаны с COVID-19 [7,9,10-12].

В нашей стране течение пандемии в целом и заболевания среди населения соответствуют основным тенденциям, наблюдающимся в мире. Созданы и интенсивно функционируют хорошо оснащенные специализированные клиники. Накоплен достаточно большой клинический опыт по лечению и профилактике COVID-19, который сейчас анализируется.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторный мониторинг состояния плазменного гемостаза у больных COVID-19.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые проведен анализ состояния плазменного гемостаза у больных с коронавирусной инфекцией, наблюдавшихся в отделениях инфекционной больницы Узбекистана. Было выявлено, что состояние гиперкоагуляции было более выраженным у пациентов 3-й и 4-й групп с тяжелой и крайне тяжелой степенью коронавирусной инфекции.

SUMMARY

Hypercoagulability in plasma hemostasis was observed in patients with COVID-19. Hypercoagulation was manifested by a decrease in blood clotting time, AQT, prothrombin time, XNM, thrombin time, PTI, fibrinogen levels, plasma heparin tolerance, and thrombotest. These changes were more pronounced in severe and very severe coronavirus infection.

Key words: koagulation hemostasis, COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 152 больных с COVID-19 и развившейся двусторонней пневмонией, наблюдавшихся в отделениях 2-й Зангиатинской инфекционной больницы. 1-я группу составили 57 (37,5%) больных COVID-19 средней степени тяжести, 2-ю – 62 (40,8%) больных COVID-19 тяжелой степени, 3-ю – 33 (21,7%) больных с крайне тяжелой степенью COVID-19. Контрольная группа – 20 волонтеров с негативными результатами ПЦР-исследования на COVID-19 и иммунологических маркеров IgM и IgG, не имеющих в анамнезе патологии систем дыхания и гемостаза.

Диагноз устанавливался на основании жалоб, физического осмотра больных; особое значение придавалось изучению анамнеза заболевания, при котором выявлялся контакт с больным человеком, время от контакта до появления клинических признаков и причины, с которыми пациент связывает развитие болезни. Обязательным было ПЦР-исследование на COVID-19, рентгеноисследование или МСКТ грудной клетки.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Коагулограмма, определение D-димеров. Коагуляционный гемостаз, как известно, состоит из каскада реакций с участием плазменных факторов свертывания крови. Плазменное звено гемостаза изучалось в трех фазах свертывания крови. Для анализа I фазы были изучены время свертывания крови (ВСК) по методу Моравица и активное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Для II фазы исследовали протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПИ), международное нормализованное отношение (МНО). Для III фазы определялись фибриноген, толерантность плазмы к гепарину (ТПГ), тромботест (Т), тромбиновое время (ТВ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных основных групп с COVID-19 наблюдалось выраженное укорочение ВСК. Так, в 1-й группе начало $73,5 \pm 8,2$ с, окончание $125,8 \pm 11,7$ с, что достоверно отличалось от таковых показателей контрольной группы. Во 2-й и 3-й группах также наблюдались значительные нарушения ВСК: во 2-й группе

начало свертывания $66,7 \pm 6,2$ с, окончание $115,7 \pm 8,9$ с, в 3-й – соответственно $56,5 \pm 5,7$ и $107,2 \pm 11,8$ с. В контрольной группе эти показатели были достоверно выше. Укорочение ВСК указывало на состояние гиперкоагуляции в плазменном звене гемостаза у больных COVID-19 (табл. 1).

Таблица 1

Оценка первой фазы свертывания крови у больных COVID-19

Группа	ВСК начало, с	ВСК конец, с	АЧТВ, с
Контрольная, n=20	$125,3 \pm 11,0$	$248,0 \pm 16,6$	$29,1 \pm 3,39$
1-я, n=57	$73,5 \pm 8,26$	$125,8 \pm 11,76$	$18,0 \pm 1,3a$
2-я, n=62	$66,7 \pm 6,26$	$115,7 \pm 8,96$	$16,8 \pm 1,16$
3-я, n=33	$56,5 \pm 5,76$	$107,2 \pm 11,86$	$15,9 \pm 1,56$

Примечание. а – $p < 0,01$, б – $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Как видно из таблицы 1, АЧТВ у больных основных групп с COVID-19 было укорочено: в 1-й группе – $18,0 \pm 1,3$ с, во 2-й – $16,8 \pm 1,1$, в 3-й – $15,9 \pm 1,5$ с. В контрольной группе – $29,1 \pm 3,39$ с, что свидетельствует о достоверном укорочении. Выявленные нарушения показателей ВСК и АЧТВ показали повышение свертывания крови I фазы гемостаза у больных COVID-19.

Для исследования II фазы гемостаза были изучены ПВ, ПТИ и МНО. ПВ было значительно укорочено у этих больных относительно контрольной группы. Так, в 1 группе $9,1 \pm 0,7$ с, во 2 группе $8,3 \pm 0,8$ с, а в 3 группе – $6,8 \pm 0,7$ с. ПВ контрольной группы составил $13,0 \pm 1,1$ сек. Отмечается достоверная разница значений показателей всех трех групп относительно данных контроля.

Аналогичные результаты были получены при сравнении ПТИ основных групп с таковым показателем контрольной группы (табл. 2).

Таблица 2

Оценка второй фазы свертывания крови при COVID-19

Группа	ПВ, с	ПТИ, %	МНО
Контрольная, n=20	$13,0 \pm 1,1$	$100,0 \pm 7,2$	$1,0 \pm 0,09$
1-я, n=57	$9,1 \pm 0,76$	$142,9 \pm 6,16$	$0,70 \pm 0,04a$
2-я, n=62	$8,3 \pm 0,86$	$156,6 \pm 7,36$	$0,64 \pm 0,056$
3-я, n=33	$6,8 \pm 0,76$	$191,2 \pm 9,36$	$0,52 \pm 0,076$

Примечание. а – $p < 0,01$, б – $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Как видно из таблицы, МНО оказалось укороченным у пациентов всех групп: в 1-й группе – $0,70 \pm 0,04$, во 2-й – $0,64 \pm 0,05$, в 3-й – $0,52 \pm 0,07$ (в контрольной группе – $1,0 \pm 0,09$).

Для характеристики III фазы свертывания крови были определены количество фибриногена, толерантность плазмы к гепарину, тромботест и тромбиновое время.

Исследование фибриногена выявило достоверное увеличение его концентрации во всех трех группах: соответственно до $556,0 \pm 52,0$, $638,0 \pm 61,1$ и $723,5 \pm 66,7$ мг% (в контрольной группе $290,4 \pm 60,5$ мг%).

При исследовании III фазы плазменно-коагуляционного гемостаза было выявлено, что у больных основных групп с COVID-19 имеет место отчетливое укорочение тромбинового времени по сравнению с контролем: в 1-й группе этот показатель был равен

$10,9 \pm 1,1$ с, во 2-й – $9,5 \pm 1,0$ с, в 3-й – $8,7 \pm 0,8$ с (в контроле – $15,7 \pm 1,0$ с).

Также у больных 1-й, 2-й и 3-й групп было установлено отчетливое повышение толерантности плазмы к гепарину соответственно до $217,1 \pm 25,9$, $198,3 \pm 25,3$ и $168,9 \pm 23,4$ с, в то время как в контроле этот показатель составлял $309,0 \pm 52,1$ с.

Тромботест определяется по интенсивности образования фибринового сгустка. III степень характеризуется неполноценностью рыхлого сгустка, IV степень – сгусток оформлен и приклеен к стенке пробирки, V степень – сгусток заполняет весь объем пробирки. У больных основной группы с COVID-19 основная часть показателей тромботеста была 6,0-7,0 степени.

Показатели фибриногена, тромбинового времени, толерантности плазмы к гепарину и тромботеста приведены в таблице 3.

Показатели III фазы плазменного гемостаза при COVID-19

Группа	Фибриноген, мг%	ТВ, с	ТПГ, с	ТТ
Контрольная, n=20	290,4±60,5	15,7±1,0	309,0±52,1	4,8±0,41
1-я, n=57	556,0±52,0**	10,9±1,1**	217,1±25,9*	6,0±0,37*
2-я, n=62	638,0±61,1***	9,5±1,0***	198,3±25,3**	6,5±0,43**
3-я, n=33	723,5±66,7***	8,7±0,8***	168,9±23,4***	6,8±0,40***

Примечание. а – p<0,05; б – p<0,01; в – p<0,001 по сравнению с контролем.

При исследовании III фазы свертывания крови была обнаружена гиперкоагуляция у всех больных COVID-19 по сравнению с контрольной группой.

ВЫВОДЫ

1. У больных основных групп с COVID-19 наблюдалось выраженное повышение свертывания кровиплазменного звена гемостаза.

2. Состояние гиперкоагуляции проявлялось укорочением ВСК, АЧТВ, протромбинового времени, МНО, тромбинового времени, увеличением ПТИ, количества фибриногена, толерантности плазмы к гепарину и тромботеста у больных с COVID-19.

3. Смещение плазменного гемостаза в сторону гиперкоагуляции было более выраженным в 3-й и 4 группе больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

- Carfi A., Bemobei R., Landi F. Persistent symptoms in patient after acute COVID-19 // J.A.M.A. – 2020. – Vol. 324. – P. 603-605.
- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. this version posted April 6, 2020 // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 507-513.
- Chen T., Wu D. Clinical characteristics of 113 deceased patients with COVID-19, retrospective study // Brit. Med. J. – 2020. – Vol. 26368.
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // Thromb. Res. – 2020. – Vol. 191. – P. 145-147.
- Levi M., Thachil J., Iba T., Levi J.A. Coagulation abnormalities and thrombosis in patient with COVID-19 // Lancet Haematol. – 2020. – Vol. 7, №6. – P. e 438-e 449.
- Libby P., Simon D.I. Inflammation and thrombosis: the clot thickens // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P.1718-1720.
- Moroni F., Gramegna M. Collateral damage: medical care avoidance behavior among patients with myocardial infarction during COVID-19 pandemy [Epub ahead of print] // JACC Case Rep. – 2020.
- Sandress J.M., Monogre M.L. Pharmacological threatment for COVID-19. Epub. ahead of print // J.A.M.A. – 2020.
- Stefanini G.G., Montorfano M. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19 in clinical and angiographic outcomes // Circulation. – 2020. – Vol. 141. – P. 2113-2116.
- Rodrigues-Leon O., Cid-Alvares S. Impacto de la pandemia COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiologia interventionista en Espana // Interv. Cardiol. – 2020. – Vol. 2. – P. 82-89.9.
- Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalised patients with COVID-19 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China // J.A.M.A. – 2020. – Vol. 7. – P. 20.
- Wang J., Hajizadeh N., Moore E.E. et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18, №7. – P. 1752-1755.
- Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. – 2020. – Vol. 6736 (20).