

**COVID-АССОЦИИРОВАННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Холов У.А., Мухаммадиева М.И., Санокулова С.А.

<https://orcid.org/0009-0004-6329-4883>

✓ **Резюме**

Изучено значение показателей коагуляции D-димера (DD), протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ) и фибриногена (Фг) в прогнозировании тяжести и прогноза COVID-19. Нарушение функции свертывания крови встречался почти у всех, чаще у тяжелых пациентов. Показатели гемостатического гомеостаза, как D-димер, протромбиновое время и фибриноген могут быть использованы в качестве предикторами тяжести течения болезни у пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, коагуляция, протромбиновое время, продукты распада фибрина, D-димер, антифосфолипидные антитела, прогноз.

Актуальность

Новая коронавирусная инфекция (CoronaVirus Disease 2019 – COVID-19) – инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2). Согласно последним статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевание уже охватило все континенты, более чем 233739828 диагностированных случаев в 221 странах и почти 4782139 случаев смерти зафиксированы на 28 сентября 2021 года [1]. В спектр клинических проявлений, возникающих при COVID-19, входят лихорадка, миалгия, кашель и одышка, реже головная боль, диарея, тошнота и рвота [2].

Коронавирусная инфекция (COVID-19) характеризуется активацией системы гемостаза, что в наиболее тяжелых случаях может приводить к развитию коагулопатии потребления. В настоящее время остаётся не ясным, является ли COVID-19 непосредственной причиной этих нарушений или они возникают по мере прогрессирования инфекционного процесса [3, 4].

У большинства пациентов с COVID-19 развиваются симптомы респираторной инфекции, у некоторых из них они утяжеляются до более тяжелого системного заболевания, характеризующегося устойчивой лихорадкой, острым повреждением легких с острым респираторным дистресс-синдромом, полиорганной недостаточностью, шоком и высокой летальностью [5, 6]. Тщательное наблюдение за пациентами с COVID-

19 показало, что у многих из них были нарушения в результатах лабораторных исследований системы свертывания крови, напоминающие другие системные коагулопатии, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) и тромботические микроангиопатии [7, 8].

Кроме того, оказалось, что COVID-19-ассоциированная коагулопатия также имеет особенности, которые отличают ее от ДВС и ТМА [9].

Нарушения коагуляции было сообщено в COVID-19 пациентов в нескольких описательных исследованиях [10, 11,12]. Повышение уровня D-димера и продуктов деградации фибрина (FDP), укороченное или увеличенное протромбиновое время (ПВ), аномальное количество тромбоцитов, возникновение тромбоза или кровотечения и осложнения диссеминированного внутрисосудистого свертывания наблюдались у пациентов с COVID-19 в разных клинические стадии [13, 14, 15]. Эти данные показывают, что нарушение свертывания крови играет важную роль в клиническом процессе COVID-19. Нарушение свертывания крови на конечной стадии COVID-19 или после инвазивного лечения является обычным и обоснованным, но с ограниченной прогностической ценностью. На ранней стадии госпитализации следует уделять больше внимания функции коагуляции, что может помочь врачам выявлять пациентов с высоким риском и определять клиническую стратегию.

Цель работы

Изучить значение маркеров коагулопатии у пациентов с COVID-19 и их прогностическую роль в различных клинических формах заболевания.

Материалы и методы

Это исследование было одноцентровым ретроспективным когортным исследованием. Мы включили всех пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, госпитализированных в инфекционную больницу с 21 марта по 31 декабря 2020 года в Бухаре. Клинические данные были получены из электронных медицинских карт, включая демографические данные, историю

воздействия, признаки и симптомы, а также лабораторные данные при поступлении. Обычные анализы крови: количество лейкоцитов (WBC), количество лимфоцитов (LYM), количество мононуклеаров (MONO), количество нейтрофилов (NEU), тромбоцитов были выполнены на образцах крови. Параметры биохимии крови: аспартатаминотрансфераза (АСТ),

аланинаминотрансфераза (АЛТ), глюкоза (GLU), мочевины, креатинин и С-реактивный белок (СРБ) были измерены с помощью автоматического биохимического анализатора MINDRAY BC – 30 (Хитой). Коагуляционные функции (протромбиновое время (ПТВ), фибриноген (FIB), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) определяли с помощью

анализатора MINDRAY BA – 88A (Китай). Концентрация D- димера была определены с помощью методом ИФА с использованием наборов реагентов для иммуноферментного определения концентрации D- димера в плазме крови D-димер – ИФА-БЕСТ. Концентрация антитела к фосфолипидам IgM/IgG были определены с помощью методом ИФА.

Пациенты с средней степенью тяжести и тяжелой формой использовали данные своего первого лабораторного теста при поступлении. Все анализы выполнялись специально назначенным персоналом в строгом соответствии с инструкциями по использованию реагентов.

Результаты

При поступлении в отделение стационарной скорой медицинской помощи все больные были оценены по шкале NEWS. Средний балл составил $5,6 \pm 1,6$. Это позволяло быстро проводить сортировку больных и самых тяжелых направлять в отделение интенсивной терапии. Всем пациентам с COVID-19, включенным в это исследование, был поставлен диагноз в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению пневмонии, вызванной инфекцией нового коронавируса. У всех пациентов была лабораторно подтверждена инфекция SARS-CoV-2 (результат ОТ-ПЦР в реальном времени, специфичный для SARS положительным). Из госпитализированных больных инфекционную больницу были выборочно обследованы разделены на тяжелых больных (22 (28,9%) пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, 8 (6,6%) пациентов умерли. Средний возраст составил 53 года, из время от появления симптомов до госпитализации составляло 4 постановки диагноза тяжелого заболевания составляло 6. Наиболее частыми хроническими заболеваниями сердечно-сосудистые заболевания, у больных.

ПЦР в реальном времени, специфичный для SARS Из госпитализированных больных с 21 марта по 31 декабря 2020 года в Бухарскую областную инфекционную больницу были выборочно обследованы 120 пациентов. Пациенты были разделены на тяжелых больных ($n=76$) и пациентов со среднетяжелыми формами (22 (28,9%) пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, 8 (6,6%) Средний возраст составил 53 года, из 120 пациентов 92 (76.7%) были мужчинами. Среднее время от появления симптомов до госпитализации составляло 4-5 дней, а среднее время до постановки диагноза тяжелого заболевания составляло 6-7 дней. Наиболее частыми хроническими заболеваниями были: гипертоническая болезнь, у сосудистые заболевания. При поступлении у 65 (54.1%) больных температура тела была выше 38°C , среднее значение SpO_2 .

По результатам лабораторных данных было выяснено, что у 41 лейкоцитоз; у 98 больных выявлена лимфоцитопения, у повышение

количества лимфоцитов, а у 18 нормальный уровень лимфоцитов.

ПЦР в реальном времени, специфичный для SARS-CoV-2, был с 21 марта по 31 декабря 2020 года в Бухарскую областную больницу. Пациенты были и пациенты со среднетяжелыми формами ($n=44$). Из них 22 (28,9%) пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, 8 (6,6%) (76,7%) были мужчинами.

Представленные данные демонстрируют гиперфибриногемию как наиболее частый маркер COVID-ассоциированной коагулопатии. К подобному выводу пришли и другие исследователи. N. Tang et al. выявили высокий уровень фибриногена у всех пациентов, госпитализированных с COVID-19 [16]. H. Nuan et al. отметили значимо более высокий уровень фибриногена плазмы у больных COVID-19 по сравнению с группой контроля: $5,02 \pm 2,9$ г/л, $p < 0,001$. При этом тяжелые пациенты отличались более высоким значением показателя: $5,59 \pm 5,1$ г/л у пациентов средней тяжести, $p < 0,01$ [17]. Повышенный уровень фибриногена, наряду с D-димером, обсуждается как маркер плохого прогноза заболевания [16]. В нашем исследовании гиперфибриногемия сыграла роль предиктора неблагоприятных исходов, но только при более чем двукратном превышении нормы. Гипофибриногемия проявила себя как более значимый прогностический признак. Выявленная значимая связь снижения содержания фибриногена с тромбоцитопенией является основанием для включения коагулопатии потребления в перечень обсуждаемых механизмов. При этом тромбоцитопения у пациентов, включенных в исследование, и по данным других исследований гемостазиологического профиля у больных COVID-19 в большинстве случаев не переходит за $100 \cdot 10^9$ /л [16-19].

Частый компонент коагулопатии потребления — избыточный фибринолиз, что является одной из причин высокого уровня D-димера при этих состояниях. Результаты проведенных интегральных тестов у пациентов с гипофибриногемией не показали признаков избыточного фибринолиза у пациентов ни с высоким, ни с нормальным уровнем D-димера. N. Tang et al. [20-26] показали, что повышенная концентрация D-димера в плазме больных COVID-19 является предиктором летального исхода: у умерших средняя концентрация D-димера составила 2,12 мкг/мл (межквартильный интервал — 0,77–5,27 мкг/мл), в то время как у выживших — 0,61 мкг / мл (межквартильный интервал — 0,35–1,29 мкг/мл) ($p < 0,001$) при нормальных значениях до 0,50 мкг/мл. В нашем исследовании концентрация D-димера повышена 57,9% у среднетяжелых пациентов, а 75% пациентов тяжелой формы ($p < 0,001$).

АЧТВ мало изменяется при COVID-19. Однако увеличение показателя АЧТВ у пациентов с COVID-19, как уже упоминалось выше, может быть

вызвано наличием волчаночного антикоагулянта. При COVID-19 оно значительно не различалось у пациентов, переведенных в отделение интенсивной терапии, и тех, кому не понадобилась интенсивная терапия: 26,2 (22,5–33,9) с vs 27,7 (24,8–34,1) с, $p = 0,57$ [27-31]. В нашем исследовании тоже $>37,0$ сек определялись у 26.3% пациентов средней тяжести, у 45.5% пациентов тяжелой формой. Для COVID-19 характерна умеренная тромбоцитопения в начале заболевания. При обследовании 1099 пациентов с COVID-19 медиана количества тромбоцитов крови у них была $168 \times 10^9/\text{л}$. На момент госпитализации тромбоцитопения, определяемая как уровень тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, наблюдалась у 36,2 % [32-36]. Тромбоцитопения при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, менее выражена, чем при пневмониях другой этиологии [37-42]. В нашем исследовании тромбоцитопения менее $150 \times 10^9/\text{л}$ была обнаружена у 32 (26,7%), тромбоцитоз - у 6 (5,0%).

Выводы

Таким образом, такие показатели гемостатического гомеостаза, как уровень тромбоцитов, D-димер, фибриноген и антифосфолипидные антитела являются предикторами COVID - 19 ассоциированной коагулопатии и указывает тяжести течения болезни у пациентов. Требуются дальнейшие исследования, чтобы лучше понять патогенез COVID-19 ассоциированной коагулопатии.

Список литературы

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> Accessed: 28 Sept. 2021.
2. Oblokulov AR , Musaeva DM, Elmurodova AA (2020) Clinical and epidemiological characteristics of the new coronavirus infection (COVID-19). // New Day in Medicine. No2 (30/2) p.110-115.
3. Bikdeli B , Madhavan MV, Jimenez D et al. COVID- 19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. JACC. 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031 .
4. Husenova Z. Z, & Oblokulov A. R. (2021). Clinical and epidemiological characteristics of patients with severe form of COVID-19. CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES, 2(3), 282-285. <https://doi.org/10.47494/cajmns.v2i3.213>.
5. Cao Y. , Liu X., Xiong L. et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. J. Med. Virol ., 2020 ; doi : 10.1002/jmv.25 822
6. Melhem A., Stem M., Shibolet O. et al, Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants. Results of a phase clinical trial. J. Clin. Gastroenterol. 2005; 39: 737-742.

7. Okanue L, Sakamoto S., Iton Y. et al. Побочные эффекты лечения хронического гепатита С высокими дозами интерферона. *J. Hepatol.* 1996; 25: 283-291.
8. Ibrokhimovna, M. M. . (2024). Improvement of Primary Prophylaxis and Treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis Complicated in Virus Etiology Liver Cirrhosis. *Journal of Intellectual Property and Human Rights*, 3(4), 19–25. Retrieved from <http://journals.academiczone.net/index.php/jiphr/article/view/2506>
9. Elmurodova A.A. (2023). Viral Hepatitis Delta: An Underestimated Threat. *Texas Journal of Medical Science*, 26, 1–3. Retrieved from <https://zienjournals.com/index.php/tjms/article/view/4610>
10. Oblokulov Abdurashid Rakhimovich Mukhammadieva Musharraf Ibrokhimovna Sanokulova Sitara Avazovna Khadieva Dora Isakovna. (2023). CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS IN PATIENTS WITH VIRAL LIVER CIRRHOSIS. *Journal of Advanced Zoology*, 44(S2), 3744–3750. Retrieved from <http://www.jazindia.com/index.php/jaz/article/view/1716>
11. Mukhammadieva M.I. (2022). Modern clinical and biochemical characteristics of liver cirrhosis patients of viral etiology with spontaneous bacterial peritonitis //Texas Journal of Medical Science. – 2022.- P. 86-90
12. Abdulloev Mukhriddin Ziyodulloevich. (2023). Modern Therapy of Viral Hepatitis. *Texas Journal of Medical Science*, 26, 66–69. Retrieved from <https://www.zienjournals.com/index.php/tjms/article/view/4636>
13. Nabiyeva, Z. . (2023). CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC DISEASES ORГАНОВ OF THE DIGESTIVE SYSTEM IN CHILDREN. *Инновационные исследования в современном мире: теория и практика*, 2(15), 27–28. извлечено от <https://in-academy.uz/index.php/zdit/article/view/13239>
14. Mukhammadieva M.I. (2023). Вирус этиологияли жигар циррози беморларида спонтан бактериал перитонит билан асоратланишинг профилактикаси ва давосини такомиллаштириш//*Oriental Renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences.* -2023.-P.947-953.
15. Oblokulov A.R., M.I.Mukhammadieva.(2022). Clinical and biochemical characteristics of liver cirrhosis patients of viral etiology with spontaneous bacterial peritonitis//*Academicia Globe: Inderscience Research.*-2022.- P. 210-216.
16. Khadieva Dora Isakovna. (2024). Diagnosis and Prediction of Liver Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis C in Hiv-Infected. *International Journal of Integrative and*

- Modern Medicine, 2(6), 89–94. Retrieved from <https://medicaljournals.eu/index.php/IJIMM/article/view/515>
17. Кароматов Иномжон Джураевич, Набиева Зумрад Тухтаевна Адаптоген - элеутерококк, свободоягодник колючий (обзор литературы) // Биология и интегративная медицина. 2017. №11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/adaptogen-eleuterokokk-svobodoyagodnik-kolyuchi-obzor-literatury> (дата обращения: 19.12.2023).
 18. Mukhammadieva Musharraf Ibrokhimovna. (2024). TREATMENT OF SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS COMPLICATED IN VIRUS ETIOLOGY LIVER CIRRHOSIS. JOURNAL OF EDUCATION, ETHICS AND VALUE, 3(6), 73–80. Retrieved from <https://jeev.innovascience.uz/index.php/jeev/article/view/723>
 19. Sanokulova Sitara Avazovna. (2023). Factors of Development of Hepatorenal Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis of Viral Etiology. Texas Journal of Medical Science, 26, 4–9. Retrieved from <https://www.zienjournals.com/index.php/tjms/article/view/4611>
 20. Tukhtaboevna, M. Z. . (2022). ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN CHILDREN, MODERN PRINCIPLES OF CORRECTION AND RESTORATION OF WATER-ELECTROLYTE BALANCE. IJTIMOIIY FANLARDA INNOVASIYA ONLAYN ILMIY JURNALI, 101–105. Retrieved from <https://sciencebox.uz/index.php/jis/article/view/3249>
 21. Tukhtaboevna M. Z. Choosing an Antihistamine to Treat Seasonal Allergies //INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 401-407.
 22. Jalilova, A.S. (2022). THE SPREAD OF CIRRHOSIS OF THE LIVER BY ETIOLOGICAL FACTORS. Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences, 2 (6), 253-257.\
 23. A. A., E., A. S., D., & A., M. S. (2022). Modern Approaches to Treatment of Chronic Giardiasis. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 3(2), 102-105. Retrieved from <https://www.cajmns.centralasianstudies.org/index.php/CAJMNS/article/view/631>
 24. Облокулов, А., & Мухаммадиева, М. (2022). КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ. Журнал вестник врача, 1(3), 66–69. извлечено от https://inlibrary.uz/index.php/doctors_herald/article/view/2016
 25. Oblokulova Z.I, Oblokulov A.R, & Jalilova A.S. (2022). Diagnostic Significance of Hepatic Fibrosis in Patients with Extrahepatic Chronic Viral Hepatitis C.

Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 3(3), 438-443. Retrieved from

<https://www.cajmns.centralasianstudies.org/index.php/CAJMNS/article/view/806>

26. Aslonova.M.R. (2022). Determination of suicidality against the background of Parasitic Diseases in children // INTERNATIONAL JOURNAL OF PHILOSOPHICAL STUDIES AND SOCIAL SCIENCES. – 2022.- P. 9-12.
27. Jalilova, A. S. (2022). Approaches to Etiotropic Therapy of Covid-19 in Outpatient Patients. INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES, 1(1), 41-44.
28. Mukhtarova Sh.A. (2022) Age-related features of clinical manifestations of giardiasis // International journal of medical sciences and clinical research 2022;17-21.
29. Jalilova A.S. (2022). FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN. International Journal of Medical Sciences And Clinical Research, 2(09), 12–16. <https://doi.org/10.37547/ijmscr/Volume02Issue09-04>
30. Raximovich, O. A., Sadilloevna, J. A., Abdulloyevna, M. S., & Farxodovich , R. F. (2022). Microbiological Indicators of Patients with Confirmed Sars-Cov-2 - Infection. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 3(2), 289-294. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/9CFP6>
31. Жалилова А. С. Дилноза Саётовна Косимова. Клинико–Лабораторная Характеристика Пациентов С Covid-19 И Предиктор Антибактериальной Терапии //CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. – 2021. – С. 81-86.
32. Abdulloyevna, M. S. . (2023). Tez-Tez Kasal Bo'lgan Bolalarda O'tkir Respirator Kasalliklarning Klinik-Laboratoriya Xususiyatlari. AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI, 2(12), 29–34. Retrieved from <https://sciencebox.uz/index.php/amaltibbiyot/article/view/8680>
33. Muxtorova, S. A. (2022). Clinical and laboratoriya features of acute respiratory disease in frequently ill children. Web of scientist: International scientific research journal, 1026-1030.
34. Mukhtarova, S. H. (2022). A.(2022) AGE-RELATED FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF GIARDIASIS. INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES AND CLINICAL RESEARCH, 17-21.
35. Mukhtarova Shokhida Abdulloevna. (2023). Microbiological Indicators of Patients Infected with SarsCov-2. Texas Journal of Medical Science, 21, 41–45. Retrieved from <https://www.zienjournals.com/index.php/tjms/article/view/4116>

36. Mukhtorova Shokhida Abdulloevna. (2023). CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS IN CHILDREN WITH PRIMARY AND SECONDARY IMMUNE DEFICIENCIES. *Academia Science Repository*, 4(06), 23–28. Retrieved from <http://academiascience.com/index.php/repo/article/view/832>
37. Aslonova.M.R. (2023). VITAMIN DEFICIENCY CASES RESULTING FROM PARASITIC DISEASES // *Galaxy International Interdisciplinary Research Journal*.-2023.-P. 404-409
38. Mukhtorova Shokhida Abdulloevna. (2023). CHARACTERISTIC FEATURES OF THE COURSE OF CITOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN. *Galaxy International Interdisciplinary Research Journal*, 11(4), 484–487. Retrieved from <https://giirj.com/index.php/giirj/article/view/5150..>
39. Raximovich, O. A., Sadilloevna, J. A., Abdulloyevna, M. S., & Farxodovich , R. F. (2022). Microbiological Indicators of Patients with Confirmed Sars-Cov-2 - Infection. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(2), 289-294. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/9CFP6>
40. Ш. А, М. (2023). Профилактика Сезонного Распространения Орви Среди Детей Раннего Возраста. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI*, 2(12), 22–28. Retrieved from <https://www.sciencebox.uz/index.php/amaltibbiyot/article/view/8678>
41. M. I., M. . (2024). Features of the Clinical Course of Virus-Associated Glomerulonephritis in Children and Adolescents. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*, 3(10), 163–169. Retrieved from <https://journals.academiczone.net/index.php/rjtds/article/view/3676>
42. Mukhammadieva M. I. (2024). PREVENTION OF COMPLICATIONS WITH SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS WITH LIVER CIRRHOSIS OF VIRAL ETIOLOGY. *Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing*, 2(12), 191–197. Retrieved from <http://webofjournals.com/index.php/5/article/view/2595>