

**АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19
В УЗБЕКИСТАНЕ, АНДИЖАН.**

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7832936>

к.м.н., доцент Салиев Д.К.

Магистр 3го курса Маткомиллов Ж.А.

Кафедра Подготовки семейных врачей, А.Г.М.И.

Введение

Коронавирусная болезнь 2019 года вызвана новым бета -коронавирусом, 12 февраля 2020 года Международный Комитет по систематике вирусов (ICTV) назвал вирус SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2), и в тот же день Всемирная организация здравоохранения Организация (ВОЗ) назвала заболевание COVID-19. По состоянию на 13 апреля 2023 года число подтвержденных случаев в Узбекистане превысило 248 000, а число случаев, что представляет огромную угрозу для жизни и безопасности человека. На сегодняшний день число пациентов с COVID-19 по-прежнему растет во всем мире, что представляет угрозу здоровью и жизни людей во всем мире. Основными клиническими симптомами COVID-19 являются лихорадка, сухой кашель и усталость; в то время как основными отклонениями в лабораторных показателях являются лимфопения, повышение уровня печеночных ферментов, повышение уровня ЛДГ, СРБ и скорости оседания эритроцитов. В тяжелых случаях наблюдается повышенный уровень тропонина и D-димера. Было мало сообщений об анализе коагулопатии у пациентов с COVID-19. Чтобы дополнительно изучить корреляцию между коагулопатией и заболеванием, мы проанализировали 303 пациента в Андижане с диагнозом новая коронавирусная пневмония и проследили за динамическими изменениями функции свертывания крови у 240 пациентов, которые достигли клинического излечения и были выписаны

Материалы и методы

В период с 10 января по 10 марта 2023 года в Андижанскую инфекционную больницу были госпитализированы 324 взрослых пациента с подтвержденным COVID-19, из которых в исследование были включены в общей сложности 303 пациента. Среди них был 1 случай легкой степени тяжести, 276 случаев средней тяжести, 10 тяжелых случаев и 16 критических случаев. Все пациенты были диагностированы и классифицированы на основе критериев, изложенных в "Протоколах диагностики и лечения новых Коронавирусная пневмония (7-е черновое издание)".

Методы

Клинические данные и исходные данные о функции свертывания крови были собраны у 303 пациентов на момент поступления. Среди них ретроспективно была

проанализирована свертывающая функция 240 пациентов, которые выздоровели и были выписаны. Эти случаи были разделены на две группы в зависимости от тяжести заболевания: легкие (включая легкую и умеренную степень тяжести) и тяжелые (включая тяжелую и критическую). Исходные показатели свертывающей системы крови в двух группах были сопоставлены для оценки корреляции между функцией свертывания крови и тяжестью заболевания. Было проведено сравнение коагуляционной функции 240 выписанных пациентов при поступлении и при выписке, а также прослежены изменения коагуляционной функции.

Статистика

Данные были обработаны с использованием статистического программного обеспечения SPSS 19.0. Ненормально распределенные данные измерений были представлены с использованием медианы, а для сравнения между группами использовался критерий Манна-Уитни (для ненормально распределенных данных). Качественные данные были выражены в виде частот или коэффициентов, а для сравнения между группами использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Результаты при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Исходные характеристики пациентов с COVID-19

В это исследование были включены в общей сложности 303 пациента с диагнозом COVID-19, состоящих из 1 случая легкой степени тяжести, 276 случаев средней тяжести, 10 тяжелых случаев и 16 критических случаев. Эти случаи были разделены на две группы в зависимости от тяжести заболевания: легкая группа (включая легкую и умеренную степень тяжести) и тяжелая группа (включая тяжелую и критический); частота тяжелых случаев составила 8,6%. Там были 158 мужчин и 145 женщин, средний возраст составил 51 год (возрастной диапазон: 16-88 лет). Среднее время от начала заболевания до поступления составило 4 дня (2-8 дней). Группы легкой и тяжелой степени показали статистически значимые различия в соотношении полов, возрастном распределении и наличии хронических сопутствующих заболеваний. В тяжелой группе было больше мужчин, многие пациенты были среднего или пожилого возраста, и была более высокая доля хронических сопутствующих заболеваний, включая 11 случаев артериальной гипертензии, 8 случаев жировой болезни печени, 5 случаев ишемической болезни сердца, 6 случаев диабета, 3 случая хронического бронхита, 1 случай злокачественного рака, 1 случай хронической болезни почек, 1 случай инфаркта головного мозга и 1 случай гипотиреоза. Не было статистически значимых различий между двумя группами в анамнезе курения или времени от начала до поступления.

Анализ аномальных показателей свертываемости крови при поступлении.

Обследование функции свертывания крови у 303 пациентов при поступлении выявило аномальные показатели в общей сложности в 209 (69,0%) случаях. Наиболее распространенными аномальными параметрами были фибриноген (фибринолиз) (195

случаев, 64,3%), за которым следовали D-димер (129 случаев, 42,6%), удлинненное протромбиновое время (ПТ) (56 случаев, 18,5%), аномальное активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТП) (66 случаев, 21,8%), которое было увеличено в 57 случаях (18,8%) и уменьшено в 9 случаях (3,0%); и повышенная деградация фибриногена продукты (ДФП) в 19 случаях (6,3%). Доля аномальных показателей свертывания крови в тяжелой группе была выше, чем в легкой (100% против 66,1%), из которых доля аномального фибриногена (80,8% против 62,8%), D-димера (80,8% против 39,0%), активированного частичного тромбопластинового времени (34,6% против 20,6%), протромбиновое время (38,5% против 16,6%) и продукты распада фибриногена (19,2% против 5,1%) были выше, чем в группе с легкой степенью тяжести.

Сравнение показателей свертывающей функции при поступлении между легкой и тяжелой группами показало что медиана МНО, ПТ, АЧТП, ДФП и D-димер были выше в группе с тяжелой формой по сравнению с группой с легкой степенью тяжести; все различия были статистически значимыми.

Дальнейший анализ фибриногена и D-димера, двух наиболее часто нарушаемых параметров функции свертывания крови, показал, что примерно у половины пациентов в легкой и тяжелой группах наблюдалось умеренное повышение уровня фибриногена, а доля пациентов с фибриногеном $> 7,0$ г/л в группе с тяжелой формой было значительно выше, чем в группе с легкой степенью тяжести (19,1% против 5,7%). Пропорция пациентов с повышенным уровнем D-димера < 2 ВГН составила 64,8% в группе легкой степени тяжести, но только 33,3% в группе тяжелой степени тяжести. Кроме того, в группе с тяжелой формой более 50% пациентов имели повышенный уровень D-димера > 2 ВГН; в частности, доля пациентов с D-димером > 10 ВГН была значительно выше в группах с тяжелой формой, чем в группе с легкой степенью тяжести (19,0% против 3,7%).

Характеристики функции свертывания крови при поступлении и при выписке

Среди 240 пациентов, которые были выписаны, был 1 случай легкой степени тяжести, 234 случая средней тяжести и 5 тяжелых случаев. Среднее время пребывания в больнице составило 14 дней (11-19 дней). Сравнение коагуляционной функции пациентов при поступлении и при выписке показало, что продукты распада фибриногена были повышены. Медиана МНО, протромбиновое время и D-димер при выписке были снижены по сравнению со значениями при поступлении, но различия не были статистически значимыми. Срединный уровень фибриногена снизился, а медиана АЧТП была значительно сокращена.

Обсуждение

Мы проанализировали исходные данные 303 пациентов, собранные на момент поступления, и обнаружили в общей сложности 26 тяжелых и критических случаев COVID-19, диагностированных в Андижанской области. Частота возникновения тяжелых случаев составила 8,6%, что было ниже, чем в предыдущих отчетах. В

тяжелых случаях была относительно высокая доля мужчин, они были относительно старше и имели больше сопутствующих заболеваний, что согласуется с предыдущими сообщениями. Анализ коагуляционной функции данные показали, что частота нарушений обычных параметров функции свертывания крови была выше у пациентов с тяжелыми случаями по сравнению с легкими случаями, и величина этого увеличения была значительной, что позволяет предположить, что коагулопатия является более серьезной у тяжелых пациентов, и значительная коагулопатия в некоторой степени коррелирует со степенью тяжести заболевания. Частота возникновения коагулопатии у всех пациентов на момент поступления свидетельствовала о нарушениях в различной степени обычных параметров функции свертывания крови.

В частности, частота аномального уровня фибриногена достиг 64,3% и появление аномального D-димера составил 42,6%. Эти результаты свидетельствуют о том, что фибриноген и D-димер не только значительно повышен у пациентов с тяжелыми случаями, но и повышен в различной степени у значительной части пациентов с легкими случаями.; однако более значительное увеличение наблюдалось у пациентов с тяжелыми случаями. Этот вывод согласуется с предыдущими отчетами. Что еще более важно, мы обнаружили, что показатели фибриногена значительно улучшились ко времени выписки, что свидетельствует о том, что фибриноген уровни нормализуются во время восстановления. Этот показатель может быть использован в качестве сывороточного биомаркера для прогнозирования исходов заболевания и хорошего прогноза COVID-19. Фибриноген- это белок свертывания крови, синтезируемый печенью и способствующий агрегации тромбоцитов, адгезии эритроцитов и тромбообразованию, а также является важным фактором свертывания крови и тромбоза. На основании результатов аутопсии и гистопатологической биопсии пациентов с COVID-19 в альвеолах были обнаружены фибриновый экссудат, внутрисосудистые гиалиновые тромбы и легочный интерстициальный фиброз, а также микротромбы были обнаружены в печени и почках.

В предыдущих исследованиях сообщалось, что уровень фибрина был аномально повышен в легких пациентов, инфицированных SARS-CoV, и постоянное избыточное накопление фибрина в альвеолах приводило к острому воспалению и хроническому фиброзу легких. Накопление фибрина является отличительным признаком острого респираторного дистресс-синдрома, а снижение способности удалять отложения фибрина приводит к плохим клиническим исходам у пациентов. Текущие исследования показывают, что SARS-CoV-2 более чем на 85% гомологичен SARS-подобному у летучих мышей коронавирус.

Таким образом, предполагается, что у определенной части пациентов, особенно тяжелобольных, может быть повышен уровень фибриногена после заражения SARS-CoV-2. Является ли это основным механизмом повреждения легких или других органов или нет, требует дальнейшего изучения. Недавний ретроспективный анализ

21 смертельного случая, связанного с COVID19, показал, что частота диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) составила 71,8% , который предупреждает нас о том, что мы должны быть очень бдительны в отношении возможности ДВС-синдрома у критически больных пациентов.

Текущие исследования показывают, что синдром высвобождения цитокинов, вызванный иммунным дисбалансом после инфекции SARS-CoV-2 может быть важной причиной диффузного повреждения микрососудов. Исследователи проанализировали 30 иммунологических параметров в крови 33 пациентов с COVID-19 и предположили, что механизмом воспалительного повреждения может быть активация Т-клеток после. Инфекция SARS-CoV-2 и выработка большого количества гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и IL-6, который индуцирует каскад факторов воспаления. IL-6 может вызывать коагулопатии по многим причинам. Цитокиновый шторм взаимодействует с коагулопатиями, образуя порочный круг, который напрямую коррелирует с плохим прогнозом. У пациентов с повышенным уровнем IL-6 своевременное назначение ингибитора IL-6 тоцилизумаба может улучшить CRS и снизить риск ДВС-синдрома.

Мы наблюдали значительную разницу в D-димере и ДФП между группами тяжелой и легкой степени тяжести. В частности, у пациентов с высоким интервалом D-димера была значительно более высокая доля пациентов с тяжелыми случаями, чем у пациентов с легкими случаями, что может быть связано с более высокой вероятности ДВС-синдрома у тяжелобольных пациентов.

В этом исследовании также есть много ограничений. Данные исследования получены в результате одноцентрового клинического ретроспективного исследования. Частота обострений и частота развития коагулопатий у пациентов могут быть незначительными. Репрезентативным для всей популяции больных, и не проводилось углубленного динамического наблюдения и анализа взаимосвязи между функцией свертывания крови и прогнозом у пациентов в критическом состоянии. Для проверки наших результатов необходимо многоцентровое исследование с большим объемом выборки. Пациенты с COVID-19 и что параметры, связанные с ДВС-синдромом, значительно повышены у пациентов с тяжелыми случаями по сравнению с пациентами с легкими случаями. Почти у 65% пациентов наблюдался повышенный уровень фибриногена в той или иной степени, и это увеличение было более выраженным у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Этот показатель соответственно улучшался по мере выздоровления от заболевания, что позволяет предположить, что фибриноген может быть связан с процессом заболевания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Исследовательская группа по коронавирусам Международного комитета по Таксономия вирусов (2020) Видовой коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом: классификация 2019-nCoV и присвоение ему названия SARS-CoV-2. Nat Microbiol 5(4): 536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
2. Цао В, Ли Т (2020) COVID-19: на пути к пониманию патогенеза. Номер ячейки 30:367-369
3. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/events-as-they-happen> Дата обращения: март 2020 года