

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2020
УДК 616.21.24-036.11-036.65
DOI 10.11603/1681-2727.2020.3.11549

К.В. Юрко, Н.Ф. Меркулова, Г.О. Соломенник, А.С. Лєсна, В.В. Кучерявченко

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ

Харківський національний медичний університет

Мета роботи – проаналізувати особливості порушення системи гемостазу у хворих на коронавірусну інфекцію.

Матеріали та методи. Проаналізовано 78 медичних карт стаціонарних хворих, госпіталізованих в обласну клінічну інфекційну лікарню м. Харкова за період з травня по вересень 2020 р. Для оцінки стану системи гемостазу та ризику виникнення тромбоеморагічних ускладнень проводили моніторинг рівня тромбоцитів, фібриногену, D-димеру, активного часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Результати дослідження. Під час дослідження були проаналізовані порушення клітинних і плазматичних показників гемостазу. Хворі були поділені на групи, залежно від ступеня тяжкості дихальної недостатності. Моніторинг коагуляційних тестів проводили кожні 48 год.

Висновок. У пацієнтів із середнім ступенем тяжкості переважали порушення системи гемостазу у вигляді гіперкоагуляції. Тривалий перебіг хвороби понад 21 добу або у хворих із тяжким чи вкрай тяжким ступенем гіперкоагуляція змінювалася на гіпокоагуляцію та виникав ДВЗ-синдром. Показники гемостазу прямо корелювали зі ступенем тяжкості коронавірусної інфекції.

Ключові слова: система гемостазу, коморбідні стани, тромбоеморагічний синдром, коагулопатія, коронавірус.

За сучасних інформаційних технологій, генної біоінженерії, розвитку фармацевтичної промисловості людство опинилося незахищеним від появи нового вірусу, який за дев'ять місяців виявив недоліки систем охорони здоров'я країн всього світу, та окрім медичної кризи сприяв падінню економічного, промислового потенціалу. Так, ВООЗ на пленарному засіданні 12 березня 2020 р. оголосила тяжкий гострий респіраторний синдром-2 (SARS-CoV-2) пандемією COVID-19. На той час, за даними ВООЗ, у світі було зафіксовано більше

36 млн підтверджених випадків хвороби та 1,2 млн летальних випадків через COVID-19. За даними сучасної літератури, із загальної кількості госпіталізованих пацієнтів близько 35 % потребували інтенсивної терапії та штучної вентиляції легень [1].

Вірус COVID-19 – це одноланцюговий РНК-коронавірус, який належить до родини *Orthocoronavirinae* [2]. SARS-CoV-2 вперше був виділений зі зразків бронхоальвеолярного лаважу від пацієнтів, які хворіли на двобічну пневмонію невстановленої етіології [3]. Головним та більш доведеним шляхом передачі коронавірусної інфекції є повітряно-крапельний, але не виключаються й інші шляхи передачі. Рівною мірою хворіють як чоловіки, так і жінки, хоча є дані, що чоловіки більш уразливі до цієї інфекції [4].

SARS-CoV-2 переважно уражає людей з коморбідним станом, насамперед із захворюваннями серцево-судинної системи – 23,7 % від госпіталізованих пацієнтів, гіпертонічною хворобою – 35,2 %, цукровим діабетом – 20,1 %, ожирінням – 17,5 % [5, 6].

При цьому страждають усі органи і системи, що завдає тяжких наслідків організму людини. Найбільш значущим вважається ураження дихальних шляхів, що призводить до розвитку тяжкого респіраторного синдрому, який клінічно проявляється гарячкою з остудою, сухим кашлем, задишкою, утрудненням дихання та порушенням гемостазу з подальшим розвитком COVID-2019-асоційованої коагулопатії [7]. Тому метою роботи було проаналізувати особливості порушення системи гемостазу у хворих на коронавірусну інфекцію.

Матеріали і методи

Проаналізовано 78 медичних карт стаціонарних хворих, госпіталізованих в обласну клінічну інфекційну лікарню м. Харкова за період з травня по вересень 2020 р. Більшість хворих була похилого віку – 45 (57,6 %), середній вік становив (60,5±5,2) років. Чоловіків було 52 (66,6 %), жінок – 26 (33,4 %). У 59 (75,6 %) пацієнтів хвороба ускладнювалася супутньою патологією: гіпертонічною хворобою – 47 (79,6 %), цукровим діабетом – 35 (59,3 %), ожирінням (індекс

маси тіла $>30,1$) – 21 (35,5 %), ішемічною хворобою серця – 45 (76,2 %), онкологічними захворюваннями – 5 (8,4 %).

Більшість пацієнтів, 61 (78,2 %), була госпіталізована на $(5,1 \pm 1,2)$ добу від початку недуги зі скаргами на значну загальну слабкість – 55 (90,1 %), фебрильну температуру тіла – 29 (47,5 %), сухий кашель – 37 (60,5 %), задишку – 27 (44,2 %), біль голови – 46 (75,4 %), відсутність смаку та нюху – 35 (44,8 %). Для визначення ураження легень та наявності пневмонії у пацієнтів була виконана комп'ютерна томографія (КТ) або рентгенографія органів грудної порожнини (ОГП) в передній прямій і бічній проекціях. За даними КТ ОГП, у 32 (41,1 %) пацієнтів були двобічні інфільтрати у вигляді «матового скла», які мали переважно поширення в нижніх відділах легень, а за даними рентгенографії ОГП виявили одно- або частіше двобічні зливні інфільтративні затемнення в нижніх відділах легень у 46 (58,9 %) хворих. Для встановлення дихальної недостатності та оцінки гіпоксемії застосували пульсоксиметрію з вимірюванням сатурації крові киснем (SpO_2). $SpO_2 < 90$ % виявлена у 34 (43,5 %). Для верифікації збудника та виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2 була виконана полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) мазків задньої стінки носоглотки і ротоглотки.

Для оцінки стану системи гемостазу та ризику виникнення тромбоеморагічних ускладнень моніторили лабораторні показники (визначали рівень тромбоцитів, фібриногену, D-димеру, активного часткового тромбопластинового часу – АЧТЧ, міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) за стандартними лабораторними методиками).

Результати дослідження оброблені за загальними правилами варіаційної статистики із застосуванням критерію Ст'юдента.

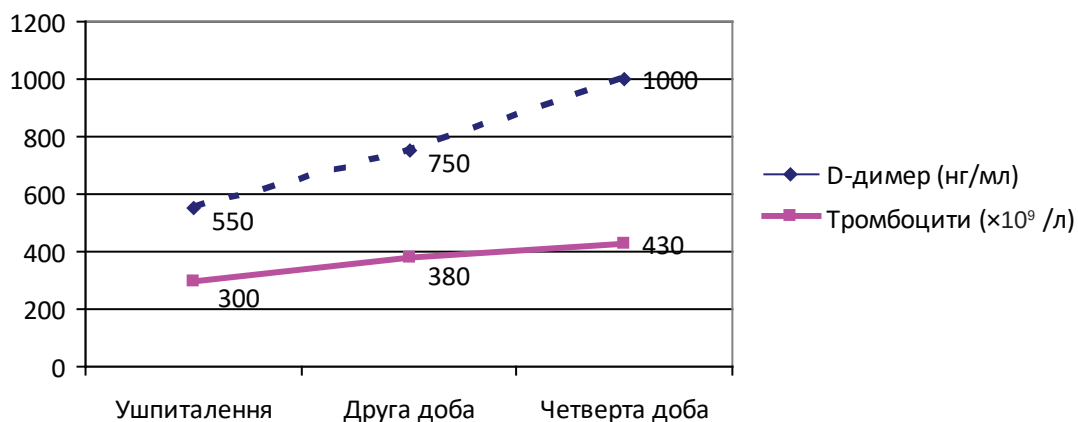
Результати досліджень та їх обговорення

Під час дослідження проаналізовані порушення клітинних і плазматичних показників гемостазу. Хворі були поділені на групи, залежно від ступеня тяжкості недуги. Моніторинг коагуляційних тестів проводився кожні 48 год.

Групу хворих із середнім ступенем тяжкості склали 43 (55,2 %) пацієнти. Зазначений ступінь тяжкості був зумовлений помірною дихальною недостатністю (частота дихальних рухів >24 за хвилину; $SpO_2 > 92$ %) та наявністю інтоксикаційного синдрому (виражена загальна слабкість, підвищена температура тіла, біль голови, зниження апетиту). При госпіталізації показники гемостазу мали такий вигляд: тромбоцити – $(300 \pm 50) \times 10^9 / л$, фібриноген – $(6,0 \pm 1,8)$ г/л, АЧТЧ – $(22,5 \pm 4,2)$ с, D-димер – (550 ± 150) нг/мл, МНВ – $(1,15 \pm 0,10)$. На другу добу спостерігалися наступні зміни: тромбоцити – $(380 \pm 20) \times 10^9 / л$, фібриноген – $(8,0 \pm 2,3)$ г/л, АЧТЧ – $(21,1 \pm 5,1)$ с, D-димер – (750 ± 100) нг/мл, МНВ – $(1,0 \pm 0,1)$. Незважаючи на призначення антикоагулянтної терапії, на четверту добу продовжувалися явища гіперкоагуляції: показники тромбоцитів – $(430 \pm 20) \times 10^9 / л$, фібриногену – $(8,9 \pm 2,5)$ г/л, АЧТЧ – $(19,2 \pm 4,1)$ с, D-димеру – (1000 ± 350) нг/мл, МНВ – $(0,8 \pm 0,1)$ (мал. 1, 2).

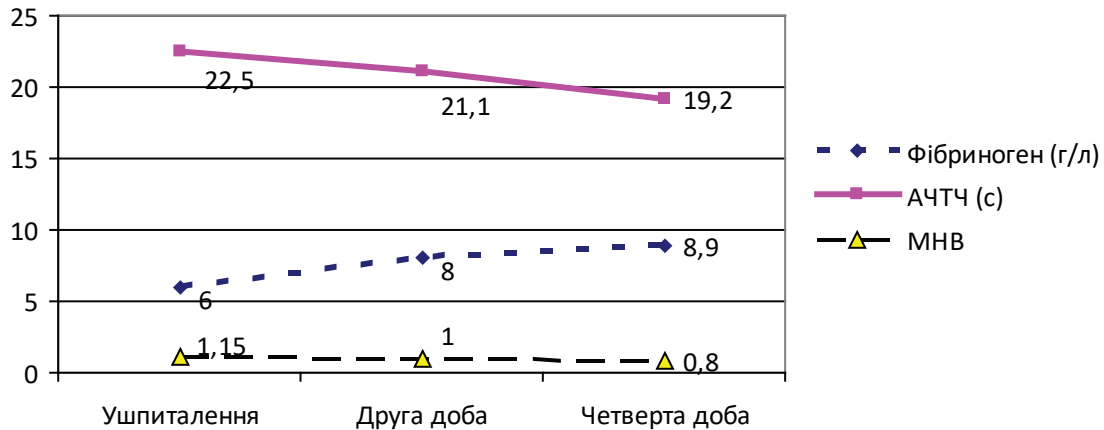
Клінічні прояви порушення гемостазу були у вигляді підшкірного тромбофлебиту – 4 (8,5 %), транзиторних ішемічних атак – 7 (14,8 %). Завдяки збільшенню доз антикоагулянтних препаратів на 8-10-у добу вдалося корегувати показники гемостазу. Летальних випадків у цієї групи пацієнтів не було.

Тяжкий ступінь встановлено у 35 (44,8 %) пацієнтів. Тяжкість була зумовлена двобічною пневмонією, дихальною недостатністю (частота дихальних рухів >26 за хвилину; $SpO_2 < 90$ %), артеріальною гіпотензією, мета-



Мал. 1. Показники D-димеру та тромбоцитів під час моніторингу стану гемостазу у хворих із середнім ступенем тяжкості хвороби.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



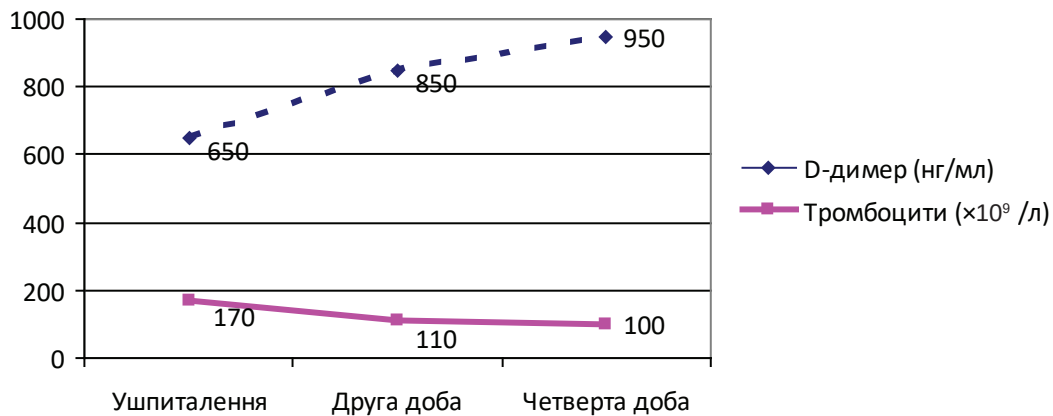
Мал. 2. Показник фібриногену, АЧТЧ, МНВ під час моніторингу стану гемостазу у хворих із середнім ступенем тяжкості хвороби.

болічною енцефалопатією. Пацієнти цієї групи потребували додаткової дотації кисню. У 10 (28,5 %) осіб на момент госпіталізації, у 7 (20,1 %) – на $(14 \pm 1,5)$ добу від початку стаціонарного лікування, а у 18 (51,4 %) – після $(21,0 \pm 2,5)$ доби лікування були наступні зміни в системі гемостазу: вміст тромбоцитів – $(170 \pm 20) \times 10^9/\text{л}$, фібриногену – $(3,0 \pm 0,6)$ г/л, АЧТЧ – $(36,7 \pm 4,3)$ с, D-димеру – (650 ± 30) нг/мл, МНВ – $(2,2 \pm 0,8)$. Через 48 год, незважаючи на патогенетичне лікування, стан гемостазу мав такий вигляд: вміст тромбоцитів – $(110 \pm 20) \times 10^9/\text{л}$, фібриногену – $(2,0 \pm 0,5)$ г/л, АЧТЧ – $(39,1 \pm 3,8)$ с, D-димеру – (850 ± 20) нг/мл, МНВ – $(3,1 \pm 0,6)$ (мал. 3, 4).

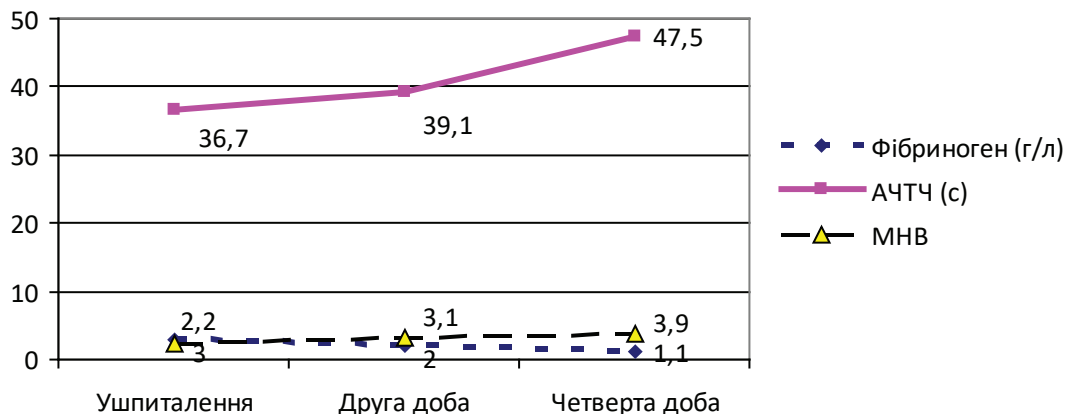
Клінічні прояви порушення гемостазу мали наступний вигляд: підшкірні гематоми у місцях ін'єкцій; геморагії на місці накладання манжети для вимірювання артеріального тиску; носові кровотеч. У 4 (11,4 %) осіб

встановлені ускладнення у вигляді гострого порушення мозкового кровообігу. У 12 (15,3 %) пацієнтів було діагностовано дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ-синдром) II стадії: рівень тромбоцитів – $(100 \pm 24) \times 10^9/\text{л}$, фібриногену – $(1,1 \pm 0,5)$ г/л, АЧТЧ – $(47,5 \pm 2,4)$ с, D-димеру – (950 ± 30) нг/мл, МНВ – $(3,9 \pm 0,3)$. У цій групі було встановлено 11 (14,1 %) летальних випадків.

З метою запобігання розвитку тромбоеморагічних ускладнень усім пацієнтам була призначена антитромботична терапія: клопідогрель 75 мг; аскорутин 50 мг; препарати низькомолекулярних гепаринів. При розвитку гіпокоагуляції, тромбоцитопенії на фоні етіотропної терапії додатково призначалися гемостатики (транексанова кислота, діцинон, кальцію глюконат), інфузія одноступінчастої свіжозамороженої плазми, кріопреципітату.



Мал. 3. Показники D-димеру та тромбоцитів під час моніторингу стану гемостазу у хворих із тяжким ступенем хвороби.



Мал. 4. Показники фібриногену, АЧТЧ, МНВ під час моніторингу стану гемостазу у хворих із тяжким ступенем хвороби.

Висновок

У пацієнтів із середнім ступенем тяжкості переважали порушення системи гемостазу у вигляді гіперкоагуляції. Тривалий перебіг хвороби (понад 21 добу) або у хворих із тяжким чи вкрай тяжким ступенем гіперкоагуляція змінювалася на гіпокоагуляцію та розвивалася

клініка ДВЗ-синдрому. Показники гемостазу прямо корелювали зі ступенем тяжкості коронавірусної інфекції. Ризик виникнення тромбоеморагічних ускладнень високий, якщо показники фібриногену ($8,0 \pm 2,3$) г/л, D-димер (1000 ± 350) нг/мл, у зв'язку з чим кожні 48 год рекомендується проводити моніторинг коагуляційних тестів і корегувати показники гемостазу.

Література

1. A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome / S. Jiang, S. Xia, T. Ying, L. Lu // *Cell Mol Immunol.* – 2020. – Vol. 17, N 5. – P. 554.
2. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *China Lancet.* – 2020. – Vol. 395, N 10223. – P. 497-506.
3. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou, [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – N 94. – P. 91-95.
4. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2 / S. Yin, M. Huang, D. Li, N. Tang // *J Thromb Thrombolysis.* – 2020. – N 3. – P. 1-4.
5. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation / J.M. Connors, J.H. Levy // *Blood.* – 2020. – Vol. 135, N 23. – P. 2033-2040.
6. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / J. Thachil, N. Tang, S. Gando [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2020. – Vol. 18, N 5. – P. 1023-1026.
7. Pulmonary embolism with COVID-19 / I. Martinelli, E. Ferrazzi, A. Ciavarella [et al.] // *Thromb Res.* – 2020. – N 191. – P. 36-37.

References

1. Jiang, S., Xia, S., Ying, T., Lu, L. (2020). A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome. *Cell Mol. Immunol.*, 17 (5), 554.
2. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China Lancet*, 395 (10223), 497-506.
3. Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., ... Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.*, 94, 91-95.
4. Yin, S., Huang, M., Li, D., & Tang, N. (2020). Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J. Thromb. Thrombolysis*, 3, 1-4.
5. Connors, J.M., & Levy, J.H. (2020) COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 135 (23), 2033-2040.

6. Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., Iba, T. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18 (5), 1023-1026.

7. Martinelli, I., Ferrazzi, E., Ciavarella, A., Erra, R., Iurlaro, E., Ossola, M., ... Peyvandi, F. (2020). Pulmonary embolism with COVID-19. *Thromb. Res.*, 191, 36-37.

PECULIARITIES OF HEMOSTASIS DISORDERS IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION

K.V. Yurko, N.F. Merkulova, H.O. Solomennyk, A.S. Liesna, V.V. Kucheriavchenko

Kharkiv National Medical University

SUMMARY. *The aim of the work – to analyze the features of hemostasis disorders in patients with coronavirus infection.*

Materials and methods. *78 medical records of inpatients hospitalized in the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of Kharkiv for the period from May to September 2020 were analyzed. To assess the state of the hemostasis system and the risk of thrombohemorrhagic complications, the level of platelets, fibrinogen, D-dimer, active partial thromboplastin time (APTT), international normalized ratio (INR) was monitored.*

Results. *During the study, disorders of cellular and plasma indicators of hemostasis were analyzed. Patients were divided into groups, depending on the severity of respiratory failure. Coagulation tests were monitored every 48 hours.*

Conclusion. *In patients with moderate severity, disorders of the hemostasis system in the form of hypercoagulation prevailed. Prolonged course of the disease for more than 21 days or in patients with severe, extremely severe course, hypercoagulation changed to hypocoagulation and DIC syndrome occurred. There is a direct relationship with the state of hemostasis and the severity of coronavirus infection.*

Key words: *hemostasis system; comorbid conditions; thrombohemorrhagic syndrome; coagulopathy; coronavirus.*

Відомості про авторів:

Юрко Катерина Володимирівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедрою інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: kateryna_2008@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1226-5431>

Меркулова Ніна Федорівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: nfmerkulova@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7009-7272>

Соломенник Ганна Олегівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: gosolomennyk@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-9947>

Лєсна Аліна Станіславівна – інтерн кафедри інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: lesnaalina@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6045-1650>

Кучерявченко Валерій Вікторович – доктор медичних наук, доцент кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії; e-mail: kateryna_2008@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9360-8258>

Information about the authors:

Yurko K. V. – MD, Professor, Chief of the Department of Infectious Diseases of KhNMU; e-mail: kateryna_2008@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1226-5431>

Merkulova N. F. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of KhNMU; e-mail: nfmerkulova@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7009-7272>

Solomennyk H. O. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of KhNMU; e-mail: gosolomennyk@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-9947>

Liesna A. S. – intern of the Department of Infectious Diseases of KhNMU; e-mail: lesnaalina@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6045-1650>

Kucheriavchenko V. V. – MD, Associate Professor of the Department of Critical Care Medicine, Anesthesiology and Intensive Care of KhNMU; e-mail: kateryna_2008@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9360-8258>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 9.09.2020 р.