

УДК: 616.15-074:616.98:578.834

# ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ СИСТЕМЫ В ДИАГНОСТИКЕ ТРОМБОЗОВ У БОЛЬНЫХ С КОВИД-19

Сабитходжаева С.У., Бергер И.В., Шодиева Г.Р.

Ташкентский государственный медицинский университет,  
Самаркандский Государственный медицинский университет,  
(Республика Узбекистан)

## ABSTRACT

Laboratory methods are a very important part of the examination of patients with thrombotic diseases, often putting the last stop in determining the diagnosis, and in some cases even determining this diagnosis. The presented review of thrombotic diseases and conditions, as well as laboratory methods for their diagnosis, allows us to differentiate these conditions at the laboratory stage of the examination and select the correct specific therapy, primarily antithrombotic. Antithrombin III (AT III) is a physiological anticoagulant, an inhibitor of plasma coagulation factors, and a plasma cofactor of heparin. It has the main inhibitory (anticoagulant) effect on the processes of blood coagulation. Deficiency of AT III in plasma is a serious risk factor for the development of thrombosis. Conversely, an increase in the level of ATIII leads to the risk of hemorrhagic complications. The article is a review of the literature on the diagnosis of hemostasis specifically of the antifibrinolytic system - Antithrombin -III, coagulopathy and venous thromboembolic complications associated with COVID-19.

**Keywords:** Antithrombin-III, Protein-C, Protein-S, plasma factors, fibrinolysis, anticoagulants, thrombosis.

## АННОТАЦИЯ

Лабораторные методы, а именно коагулограмма очень важна для диагностики пациентов с тромбофилиями. Представленный обзор тромботических заболеваний и состояний, а также лабораторных методов их диагностики позволяет дифференцировать данные состояния на лабораторном этапе обследования и подобрать правильную специфическую антиромботическую терапию. Антитромбин III (АТ III) — это физиологический антикоагулянт, ингибитор плазменных факторов свертывания крови, плазменный кофактор гепарина. Оказывает антикоагуляционное действие на процессы свертывания крови. Дефицит АТ III в плазме является серьезным фактором риска развития тромбозов. И наоборот, повышение уровня АТIII приводит к риску возникновения геморрагических осложнений. Статья представляет собой обзор литературы по диагностике гемостаза именно антифибринолитической системы- Антитромбина -III, коагулопатии и венозных тромбоэмболических осложнений, ассоциированных с COVID-19.

**Ключевые слова:** Антитромбин- III, Протеин- С, Протеин-S, плазменные факторы, фибринолиз, антикоагулянты, тромбозы.

## Введение:

COVID-19- представляет собой высококонтагиозную инфекцию, этиологическим фактором которой является вирус SARS-CoV-2. Пандемия COVID-19 — пандемия из-за распространения коронавируса SARS-CoV-2. Вспышка заболеваемости вирусом впервые

была зафиксирована в Ухане, Китай, в декабре 2019 года. [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...на сегодняшний день зарегистрировано более 34 миллионов случаев заболевания и более 1 000 000 смертей»<sup>1</sup>. Смертность от COVID-19 тесно связана с развитием тяжелого респираторного дистресссиндрома, требующего инвазивной вентиляции. Важно как можно

раньше выявлять пациентов с высокой вероятностью развития тяжелой формы заболевания. [1, 3–5]. Инфекция часто осложняется острым респираторным синдромом (ТОРС), развитием интерстициальной пневмонии и острого респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), требующих проведения вентиляции легких. Летальность пациентов на искусственной вентиляции легких достигает 88% [3]. Другим осложнением COVID-19 является выраженный протромботический статус, сопровождающийся большим количеством тромботических сгустков, венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), о чем было сообщено уже в первых публикациях из Китая [6, 7]. Позже это явление назвали «COVID-19-ассоциированная коагулопатия» [8]. В настоящее время идет активное обсуждение основных патогенетических механизмов, характерных для этой нозологии, и лечебной тактики.

Нарушения системы свёртывания при COVID-19 приводят к возникновению коагулопатий, по типу тромботических осложнений, в патогенезе коронавирусной инфекции, при поражении легких. Нарушения микроциркуляции вследствие микротромбов могут вызвать острую дыхательную недостаточность у пациентов с COVID-19. Лечение направленные на коррекцию нарушений гемостаза играют важную роль при COVID-19. [10,11].

При наличии повреждения сосуда система свёртывания крови моментально активизируется, и запускаются процессы, приводящие к образованию в первую очередь первичного тромба, а в дальнейшем к вторичному тромбу. Затем, чтобы образовавшийся тромб не закупоривал сосуды, активируются и другие механизмы, отвечающие за распад тромбов. Процесс фибринолиза тромба происходит за счет внутренних, физиологических антикоагулянтов, к которым относится **антитромбин III, протеин С и протеин S.**

#### **Развитие коагулопатии при COVID-19**

Следствием цитокинового шторма может стать развитие нарушений свертывания

крови. В начальных стадиях заболевания характерно развитие гиперкоагуляции без признаков потребления и ДВС-синдрома.

Данные электронной микроскопии свидетельствует о наличии значительного повреждения эндотелиальных клеток, связанного с проникновением в клетки SARS-CoV-2, распространенного тромбоза мелких сосудов, микроангиопатии, окклюзии капилляров альвеол и признаков неоангиогенеза.

Вирус индуцированная коагулопатия может протекать как с недостаточностью факторов свертывания крови, предположительно вследствие поражения вирусом синтетической функции печени и эндотелиоцитов, так и избытком факторов свертывания, приводящих к тромбозам, вследствие того же повреждения эндотелия, как триггера, запускающего каскад свертывания крови, образуя порочный круг. [2,11].

#### **Диагностика системы фибринолиза**

**Фибринолиз** — это растворение внутрисосудистых тромбов и внесосудистых отложений фибрина под действием фермента фибринолизина, который имеет важное значение для сохранения жидкого состояния крови и проходимости кровеносных сосудов и протоков желёз. В статье дана патогенетическая классификация нарушений фибринолиза и описаны механизмы первичного и вторичного гипо- и гиперфибринолиза при разных патологических состояниях. Нарушение фибринолиза основана на клинических симптомах в сочетании с определением скорости растворения плазменных сгустков *in vitro* и уровня молекулярных маркеров. В работе изложены принципы лабораторной диагностики патологического фибринолиза, основанные на понимании молекулярных основ нормальных фибринолитических реакций и их нарушений.

В статье дана о патогенетическая классификация нарушений фибринолиза и описаны механизмы первичного и вторичного гипо- и гиперфибринолиза при разных патологических состояниях. Диагностика нарушений фибринолиза основана на клинических симптомах в сочетании с определением скорости растворения плазменных сгустков *in vitro* и уровня молекулярных маркеров. В работе изложены принципы лабораторной диагностики патологического фибринолиза, основанные на понимании молекулярных основ нормальных фибринолитических реакций и их нарушений.

При диагностике коагулопатий очень важно смотреть уровень физиологических антикоагулянтов как Антиромбин III, Протеин C, Протеин S. Именно при тромботических осложнениях их уровень снижается.

Контроль состояния свертывающей системы крови с помощью лабораторных тестов является наиболее важным исследованием и задолго до клинических проявлений может определить прогноз, исход заболевания, развитие тромбоза или кровотечения, на фоне гипокоагуляции. Понимание этих механизмов врачом, особенно когда имеет место огромная загруженность медицинского персонала, и определение маркеров неблагоприятного прогноза даст возможность провести коррекцию состояния свертывающей системы еще до того, как проявится симптоматика осложнений.

### Характеристика Антитромбина III

Антитромбин III – является белком вырабатываемый в печени и служит для поддержания жидкого состояния крови, умеренно угнетая действие некоторых других белков-факторов свертывания. Он предотвращает формирование тромбов – сгустков крови, которые могут образованию тромба в сосуде.

Дефицит антитромбина принято подразделять на два типа:

антитромбин вырабатывается в меньших количествах, чем требуется;

антитромбин вырабатывается в нормальных количествах, но наблюдается его дисфункция.

Лабораторный тест оценивает количество антитромбина и измеряет его активность. При дефиците антитромбина наблюдается склонность к повышенному тромбообразованию, а при избытке – существует риск кровотечений.

Дефицит антитромбина может быть врожденным (обусловленным генетически), что встречается относительно редко, при этом проблемы с повышенным образованием тромбов проявляются с двадцатилетнего возраста. Еще реже встречается наследственная патология, при которой серьезные проблемы со свертываемостью крови возникают почти сразу после рождения.

Приобретенный дефицит антитромбина характерен для некоторых заболеваний и патологических состояний, к которым относятся тяжелые заболевания печени, большая кровопотеря, ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови – состояние, при котором процессы свертывания крови протекают аномально), значительная потеря белка с мочой при поражении почек (нефротический синдром), онкологические заболевания, обширные тромбозы (когда присутствовавший в крови антитромбин «израсходовался», а новый еще не образовался).

Данное исследование назначают пациентам, организм которых неадекватно реагирует на введение гепарина (препарата, краткосрочно препятствующего свертыванию крови, – в основном используемого во время хирургических вмешательств и в реанимационных мероприятиях).

При тромбозах исследование антитромбина III, как правило, назначают вкупе с протеинами C, S и волчаночным антикоагулянтом.

Количество антитромбина III повышается при дефиците витамина K, воспалительных процессах, острых гепатитах и панкреатите,



холестазе, раке поджелудочной железы, а также у женщин во время менструации.

Полученные значения антитромбина III могут не отражать реальный уровень этого белка, если анализ сдан во время менструации, если пациент принимает антикоагулянты, анаболические стероидные препараты и даже через 7-10 дней после их отмены.

Исказить результат может серьезное простудное заболевание, поэтому сдавать анализ на антитромбин III следует после полного выздоровления.

При многократной гепаринотерапии уровень АТ III в плазме может значительно уменьшаться. Применение высоких доз нефракционированного гепарина, приводит к снижению АТ III по механизму потребления.

#### Обсуждение

Высокий уровень коагулопатии и венозного тромбоэмболизма среди госпитализированных пациентов с COVID-19 было показано несколькими исследованиями. Однако, несмотря на систематическую профилактику тромбозов с НМГ частота тромбозов среди

пациентов с COVID-19 остается очень высоким по сравнению с другими клиническими состояниями, характеризующимися путем диссеминированного внутрисосудистого свертывания [6, 12]. Недавний метаанализ Fontana et al. [5] показали, что риск тромбоэмболических осложнений колеблется от 4,4 до 8,2% среди всех госпитализированных пациентов с COVID-19. Самый высокий риск, до 53,8%, был зарегистрировано среди тяжелобольных пациентов с пневмонией COVID-19 госпитализированных в реанимацию.

Относительно высокая совокупная частота кровотечений (3,2%), вероятно, из-за нескольких распространенных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, такие как диабет, перенесенный инсульт, и артериальная гипертензия, предрасполагающая к частым кровотечениям [10,11].

Именно лабораторная диагностика антифибринолитической системы, это определение уровня Антитромбина 3, Протеина С даст правильную диагностику и правильную дальнейшую тактику врачам, особенно при назначении антикоагулянтов.

#### Литература:

1. Cuker A., Tseng EK., Nieuwlaat R. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv* (2021) 5 (3): 872–888.
2. Shamsutdinova M.I, Hasanov A.M, Alimova H.P, Sobitkhodjaeva S.U, Musaeva K.B, Nuralieva G.S, Giyasova M.G . Journal of Hunan University Natural Sciences. «Assessment of the influence of anticoagulant therapy on covid-19 course and outcome»
3. Wang Y., Lu X., Chen H., Chen T., Su N., Huang F. et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1430–1434.
4. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2020 [cited 2020 02.06]. Available at: <https://covid19.who.int/>.
5. Di Micco P, Russo V, Carannante N, Imperato M, Rodolfi S, Cardillo G, et al. Clotting factors in COVID-19: epidemiological association and prognostic values in different clinical presentations in an Italian Cohort. *J Clin Med*. (2020) 9:1371.
6. Fontana P, Casini A, Robert-Ebadi H, Glauser F, Righini M, Blondon M. Venous thromboembolism in COVID-19: systematic review of reported risks and current guidelines. *Swiss Med Wkly*. (2020) 150:w20301.
7. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. (2020) 8:e46–7.

8. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. (2020) 41:543–603.
9. M. Levi, M. Scully, How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. (2018) 131:845–54.
10. McCloskey B, Heymann DL. SARS to novel coronavirus: old lessons and new lessons. *Epidemiol Infect*. (2020) 148:e22.
11. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. (2020) 158:1143–63.
12. Russo V, Bottino R, Carbone A, Rago A, Papa AA, Golino P, et al. COVID-19 and heart: from clinical features to pharmacological implications. *J Clin Med*. (2020) 9:E1944.
13. Russo V, Rago A, Carbone A, Bottino R, Ammendola E, Della Cioppa N, et al. Atrial fibrillation in COVID-19: from epidemiological association to pharmacological implications. *J Cardiovasc Pharmacol*. (2020) 76:138–45.
14. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. (2020) 18:1094–9.
15. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(01):9–19.
16. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377(14):1319–1330.
17. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al; MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368(06):513–523.
18. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al; MARINER Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med* 2018;379(12):1118–1127.
19. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al; APEX Investigators. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2016;375(06):534–544.
20. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике, лечению и реабилитации при коронавирусной инфекции (COVID-19), Версия 8, 2020. (03.09.2020).
21. Громов А.А., Кручинина М.В., Рабко А.В. Коронавирусная болезнь COVID-19: неиспользованные возможности терапии. *ПМЖ*. 2020, №9. С.2-6