



Ахмедова М.Д.¹, Имамова И.А.¹, Руженцова Т.А.², Мирзажонов Д.Б.³, Назиров Ш.А.¹

¹Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

²ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского
Роспотребнадзора, Москва, РФ

³Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент,
Узбекистан

✓ **Резюме**

Цель: детальное изучение патогенетических основ нарушений в системе свёртывания крови у больных COVID-19 на фоне вирусных хронических гепатитов позволит улучшить оказываемую медицинскую помощь данной категории больных. Ибо, именно гемодинамические расстройства являются основной причиной в развитии осложнений, как при COVID-19, так и при заболеваниях печени.

В статье на основании данных обзора литературы представлена связь между изменениями гемостаза и инфекциями, а также роль выраженной эндотоксинемии в запуске выброса провоспалительных цитокинов и оксидативного стресса, которые не только активируют внутрисосудистое свертывание, негативно влияют на сосудистотромбоцитарный гемостаз, но и способны прогрессировать фиброз печени. Перечислены возможные причины образования стабильного тромба и лабораторные показатели, применяемые для установления конкретной причины коагулопатии.

Ключевые слова: COVID-19, хронические вирусные гепатиты, гемостаз, факторы свёртывания крови.

ВИРУСЛИ СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ ФОНИДА COVID-19 ДА ГЕМОСТАЗ ҲОЛАТИ

Ахмедова М.Д.¹, Имамова И.А.¹, Руженцова Т.А.², Мирзажонов Д.Б.³, Назиров Ш.А.¹

¹Тошкент тиббиёт академияси, Тошкент, Ўзбекистон

²Г.Н. Габричевский номидаги Москва эпидемиология ва микробиология илмий-тадқиқот
институту Роспотребнадзор, Москва, Россия

³Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар
касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон

✓ **Резюме**

Мақсад: Сурункали вирусли гепатит фониди COVID-19 билан касалланган беморларда қон ивиш тизимидаги бузилишларнинг патогенетик асосларини батафсил ўрганиш ушбу тоифадаги беморларга кўрсатилаётган тиббий ёрдамни яхшилаш имконини беради. Чунки айнан гемодинамик бузилишлар ҳам COVID-19, ҳам жигар касалликлари билан боғлиқ асоратларнинг ривожланишига асосий сабабдир.

Адабиётларни кўриб чиқишга асосланиб, мақолада гемостаз ва инфексиялардаги ўзгаришлар ўртасидаги боғлиқлик, шунингдек, яллигланишга қарши цитокинлар ва оксидловчи стресснинг чиқарилишини қўзғатувчи оғир эндотоксинемия роли келтирилган, бу нафақат томир ичидаги коагуляцияни фаоллаштиради, балки қон томирларига салбий таъсир қилади. тромбоцитлар гемостази, балки жигар фиброзининг ривожланиши мумкин. Турғун тромбни шакллантиришининг мумкин бўлган сабаблари ва коагулопатиянинг ўзига хос сабабини аниқлаш учун ишлатиладиган лаборатория параметрлари келтирилган.

Калит сўзлар: COVID-19, сурункали вирусли гепатит, гемостаз, қон ивиш омиллари.

THE STATE OF HEMOSTASIS IN COVID-19 ON THE BACKGROUND OF VIRAL CHRONIC HEPATITIS

Akhmedova M.D.¹, Imamova I.A.¹, Ruzhentsova T.A.², Mirzazhonova D.B.³, Nazirov Sh.A.¹

¹Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

²Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. N. Gabrichevsky
Rospotrebnadzor, Moscow, RF

³Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology,
Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

✓ *Resume*

Objective: A detailed study of the pathogenetic foundations of disorders in the blood coagulation system in patients with COVID-19 against the background of chronic viral hepatitis will improve the medical care provided to this category of patients. For, it is hemodynamic disorders that are the main reason for the development of complications, both with COVID-19 and with liver diseases.

Based on the literature review, the article presents the relationship between changes in hemostasis and infections, as well as the role of severe endotoxemia in triggering the release of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress, which not only activate intravascular coagulation, negatively affect vascular-platelet hemostasis, but also can progress liver fibrosis. The possible causes of the formation of a stable thrombus and laboratory parameters used to determine the specific cause of coagulopathy are listed.

Key words: COVID-19, chronic viral hepatitis, hemostasis, blood clotting factors.

Актуальность

Увеличение плотности населения и её высокая миграционная активность, изменение окружающей среды, потепление климата, наряду с другими факторами провоцируют появление и распространение новых инфекций по всему миру [1]. В конце 2019 года, человечество столкнулось с новым заболеванием, вызванным ранее неизвестным вариантом коронавируса, - «coronavirus disease 2019/ COVID-19», ставшим основной проблемой не только здравоохранения, но и экономики почти во всех странах [1,2]. Это связано с тем, что число умерших при новой коронавирусной инфекции по данным ВОЗ, значительно превысило показатели по ранее известным инфекциям, например, по гриппу [2].

Благодаря сплоченной деятельности медицинских работников всех континентов, обмена опыта работы с больными коронавирусной инфекцией, благодаря появлению открытых доступов к научным данным происходит улучшение эффективности не только оказания медицинской помощи больным, но и их реабилитации, создаются эффективные методы профилактики посредством обновления временных методических рекомендаций [3].

COVID-19 характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, что объясняется способностью вируса SARS-CoV-2 поражать различные органы и системы органов, которые содержат рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (ACE2). Наибольшая их концентрация имеется в лёгких [4], меньше - в сосудах, почках, желудочно-кишечном тракте, нервной системе, миокарде и в других локусах [5,6,7]. Li Y.C. и соавт., 2020, утверждают, что некоторые эндотелиальные клетки и клетки кишечника человека, которые экспрессируют ACE2, не инфицируются SARS-CoV, в то время, как клетки, не содержащие ACE2, а именно гепатоциты, могут быть инфицированы вирусом SARS-CoV [8]. А, следовательно, внедрение вируса SARS-CoV-2 в клетки макроорганизма может происходить с использованием и других рецепторов, не идентифицированных до настоящего времени [9].

Отягощение состояния при COVID-19 чаще отмечено у пациентов старше 60 лет, у лиц с наличием массы сопутствующих соматических патологий и отсутствия этиотропной терапии [10,11,12].

В ходе проведенных исследований было установлено, что основной причиной летальности при COVID-19 являются развитие неспецифического острого респираторного дистресс-синдрома (ОРС), тяжелой дыхательной недостаточности и экссудативно-диффузно-альвеолярное поражение с массивным капиллярным застоем, образованием микротромбов, а порой генерализованной тромботической микроангиопатией с обструкцией легочной артерии тромбами [13].

Учёными установлено, что развитие активной воспалительной реакции с образованием большого количества провоспалительных компонентов (так называемого, цитокинового шторма) и микрососудистого тромбоза, по сути, является «тромбовоспалительным синдромом», который может происходить как в легких, так и в других органах: в сердце, в кишечнике, почках, в остальных, в том числе жизненно важных органах, приводя к развитию полиорганной недостаточности и способствуя фатальному исходу [11,14]. Наряду с гиперкоагуляцией в системе гемостаза могут отмечаться и признаки альвеолярных кровоизлияний и васкулитов [4]. Помимо этого, повышенная склонность к тромбообразованию (тромбофилия) играет значительную роль не только при COVID-19, но и в патогенезе многих соматических заболеваний, включая сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, акушерско-гинекологические и другие нозологии [15,16,17].

Как в норме, так и при патологии, печень непосредственно участвует в функционировании системы гемостаза [18,19]. В то же время поражения печени среди населения встречаются достаточно часто, в том числе и проблема вирусных гепатитов (ВГ), несмотря на крупные достижения в ее изучении, на современном этапе по-прежнему остается традиционно актуальной для мирового и отечественного здравоохранения [20,21]. В большинстве случаев при сочетании возбудителей состояние пациентов оказывается существенно тяжелее, что требует продуманного подхода к лечению одной и другой патологии, с учетом взаимного влияния как микроорганизмов, так и применяемых препаратов. При этом часть звеньев патогенеза оказываются сходными или одинаковыми, что значительно усугубляет течение. Именно гемодинамическим расстройствам принадлежит ведущая роль в патогенезе развития осложнений, как при COVID-19, так и при заболеваниях печени [22].

За исключением фактора Виллебранда, образующегося эндотелием, печень является местом синтеза всех факторов (II, V, VII, IX, X, XI, XII) свертывания, а также их ингибиторов, отвечает за элиминацию комплексов «активированный фактор - ингибитор» [16,18,19]. Наличие либо развитие инфекционных и неинфекционных патологических процессов в печеночной паренхиме могут приводить к сложным изменениям в гемостазе, что сопровождается снижением их резерва. Учитывая способность фактора VIII синтезироваться как в печеночных, так и во внепеченочных синусоидальных эндотелиоцитах, плазменная его концентрация при заболеваниях печени не снижается, а, напротив, может повышаться [23]. При этом, баланс между свертывающей и противосвертывающей системами, как правило, остаётся сохраненным. И только при тяжелых поражениях печени этот баланс легко может нарушиться в ту, либо иную сторону, с повышением вероятности развития тромбозов наряду с кровотечениями [16]. Установлено, что феномен ускоренного внутрисосудистого свертывания и фибринолиза, отмечаемый у 30% пациентов с циррозом печени более выражен в воротной вене, чем в системном кровотоке [24]. А спонтанные кровотечения при этом развиваются не всегда. Одним из основных факторов, смещающих баланс в сторону гипокоагуляции, значительно ухудшая свертывание крови, и тем самым запуская развитие кровотечения из варикознорасширенных вен (ВРВ) при хронических гепатитах, по мнению учёных, является инфекция (сепсис) [16,25,26]. Происходящее нарушение микроциркуляции при хронических гепатитах способствует развитию гипоксии тканей, приводя к повышению кишечной проницаемости, усиливая тем самым чувствительность к инфекционным агентам [27]. Развитие гипоксемии, нарушения перфузии и кровообращения при сердечной и дыхательной недостаточности при COVID-19 могут стать причиной повреждения печени [28].

Связь между изменениями гемостаза и инфекциями была хорошо известна и ранее [26]. В результате изучения роли воспаления (вследствие инфекции) и эндотоксинов было установлено, что ухудшение коагуляции с развитием кровотечений во время инфекции обусловлено наличием в крови определяемых тромбоэластограммой субстанций, похожих на низкомолекулярный гепарин, концентрация которых резко увеличивается в крови в остром периоде инфекционного заболевания вследствие их выброса из эндотелия и тучных клеток [16,29]. Таким образом, инфекция может быть пусковым фактором в развитии кровотечения, и оба фактора (инфекция и гепариноподобные субстанции) могут обуславливать персистенцию кровотечения у части пациентов с хроническими гепатитами [16]. Agarwal S., 2020 с соавторами установили, что высокий уровень эндотоксинов в плазме при хронических гепатитах приводит к запуску выброса интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), тем самым активируя внутрисосудистое свертывание с развитием гиперфибринолиза, что чаще отмечается в воротной вене на фоне кровотечения [30]. Таким

образом, цитокиновый каскад при тяжёлых заболеваниях печени может активироваться и без наличия сопутствующих инфекций. И чем тяжелее течение патологического процесса в печени, тем выше продукция ФНО- α и ИЛ-6 [29]. Полученные результаты проведенного исследования В.Р. Вебером, 2018, подтвердили гипотезу многих учёных [31,32], утверждающих, что иммунитет и гемостаз составляют, единое целое, а связующим звеном между клеточным и гуморальным составляющими, резистентностью, сосудисто-тромбоцитарным гемостазом, процессом свертывания крови могут являться цитокины, такие как, ФНО- α , ИЛ-6 [31].

Попадание в организм патогенов, в данном случае это вирус SARS-CoV-2, приводит к появлению сигнала «опасности», сопровождаясь высвобождением резидентными клетками, трансмембранных и цитоплазматических белков, обладающих антигенсвязывающими свойствами. После активации этих белков, тканевые макрофаги, стромальные и тучные клетки, начинают секретировать медиаторы воспаления, такие как провоспалительные цитокины/пирогенные лейкокины (фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкины 1,6 (ИЛ-1,ИЛ-6)), липидные медиаторы, вазоактивные амины, простагландин, гистамин и др. [33]. В свою очередь, усиление продукции провоспалительных цитокинов, а также развитие оксидативного стресса, возникшего на фоне появившейся инфекции у больных с хроническими заболеваниями печени, усиливают активацию звездчатых клеток печени, которые, по утверждению Ермоловой Т.В., приводят к исчезновению жировых включений, превращению в фибробласт липоцитов и увеличению контрактильности клеток. Это способствует прогрессированию фиброза печени, портальной гипертензии и развитию рака печени. [34]. Таким образом, чем дольше при COVID-19 у больных с хроническими заболеваниями печени отмечается секреция медиаторов воспаления, а именно провоспалительных цитокинов и оксидативный стресс, тем более выражено происходит активация звездчатых клеток печени, с прогрессированием фиброза, тем выраженнее негативное влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и процесс свертывания крови.

Учёные установили, что для SARS и MERS хронические заболевания печени (ХЗП), в частности хронический гепатит В (ХГВ) являлся основным неблагоприятным прогностическим фактором. В своих исследованиях, Guan W.J., 2020, обнаружил отклонения в биохимическом анализе крови у 14-53% больных с COVID-19 с изолированным повышением трансаминаз, и в 2-11% - хронические заболевания печени [35]. Boettler T., 2020, утверждает об отсутствии значимого влияния SARS-CoV на течение хронических заболеваний печени (ХЗП), за исключением больных с вирусной этиологией, у которых наблюдалась склонность к повреждению печени и, вероятно, это было связано с усилением репликации вирусов гепатитов В и С во время SARS-CoV-инфекции [36]. Установлено, что такой противовирусный препарат, как рибавирин, способен вызывать и даже усугублять тканевую гипоксию, которая также может вызывать повышение уровней трансаминаз в сыворотке крови [12]. В нашем исследовании и в исследованиях Boettler T.2020, установлено, что частота поражения печени у пациентов с тяжелой формой COVID-19 была выше, чем у пациентов со среднетяжелой формой. Но даже при критических состояниях и летальных исходах COVID-19 признаков развития выраженной печеночной недостаточности не наблюдалось [36].

Большинство факторов свертывания являются протеинами, которые циркулируют в плазме в небольшом количестве в виде неактивных проэнзимов. Когда инициирующая реакция запускает процесс свертывания, факторы начинают активировать друг друга в определенном порядке, «внешним» и «внутренним» путями. Так, «внешний» путь свертывания начинается с высвобождения из поврежденных тканей и из стенок сосудов факторов в виде липопротеидных осколков клеточных мембран, т. е. поступает в кровь извне и, взаимодействуя с фактором VII, запускает дальнейший каскад, ведущий к активации фактора X. «Внутренний» путь начинается с активации фактора XII, XI, IX и VIII посредством активированных тромбоцитов, влияющих в свою очередь на активацию фактора X [37]. Таким образом, разделение на внешний и внутренний пути условно, ибо они тесно взаимодействуют между собой и сходятся на факторе X и далее протекают одинаковым образом с неизменным набором факторов и обозначаются как общий путь свертывания крови исходом которого является образование нитей фибрина и формирование стабильного тромба [38]. Основным источником формирования тромба и укрепления волокон фибрина является фибринстабилизирующий фактор (XIII). Следовательно, фибрин и тромбоциты участвуют в формировании стабильного тромба.

Хотелось бы отметить, что кальций (фактор IV) является необходимым кофактором для большинства вышеупомянутых реакций образования тромбина. Имеет место и ноотропная,

нейропротекторная роль кальция, участие его в процессах апоптоза, воспаления, в иммунных и аллергических реакциях. Основные биологические роли кальция продолжают изучаться и предметом научного поиска являются кальцийзависимые белки, которые могут влиять на метаболизм жиров и углеводов, на функцию сосудистого эндотелия и соединительной ткани [38]. Известно, что около 75% кальция, поступающего с пищей, всасывается в проксимальном отделе тонкого кишечника, адекватную диффузию его из кишечника в кровяное русло обеспечивает витамин D, который далее транспортирует кальций в костную ткань [39].

Как правило, витамины D₂ (который поступает в организм с продуктами растительного происхождения) и D₃ (который образуется в коже под влиянием УФ-излучения из 7-дегидрохолестерола, либо поступает в организм с продуктами животного происхождения) являются биологически неактивными и после их метаболизма, в основном, в печени становятся биологически активными [40]. Синтезированный под действием солнечного света витамин D депонируется в жировую ткань, в печень, сохраняя необходимый сывороточный уровень в течение всей зимы. И даже чрезмерное пребывание на солнце, употребление продуктов, содержащих большое количество витамина D, не вызывает его токсического действия. Только длительный приём (кумулятивные свойства) высоких доз витамина D (более 10 000 МЕ/сут) в виде лекарственного препарата с большой вероятностью может привести к токсическому уровню в крови (500 и более нмоль/л), вызывая гиперкальциемию [41], развитие неспецифических симптомов (анорексия, потеря веса, полиурия, сердечные аритмии), кальцификацию сосудов и мягких тканей, повреждение кровеносных сосудов, в том числе жизненно важных органов, таких как сердце, почки, легкие [39,40].

Достаточное количество витамина D необходимо для реализации многих физиологических процессов в организме, обеспечения роста клеток, формирования скелета и роста у детей, ибо ключевой ролью его является участие в фосфорно-кальциевом гомеостазе и влияние на минеральную плотность костной ткани [38,42]. Другим важным свойством витамина D является регулирование процессов свертывания крови [41]. Следовательно, применение препарата витамина D при COVID-19 будет способствовать усилению всасывания кальция, поступающего с пищей в тонкий кишечник в кровеносное русло. Польза витамина D для лечения и предотвращения COVID-19 остается спорной темой. Согласно проведённому анализу когортного исследования среди 489 пациентов, установлено, что при вероятном дефиците витамина D вероятность положительного результата теста на COVID-19 в 1,77 раза выше, чем у пациентов с вероятно достаточным уровнем витамина D. При этом уровень витамина D исследователями был измерен за год до тестирования на COVID-19. То есть была вероятность варьирования уровня витамина D при употреблении продуктов, содержащих витамин D и загаре [43]. Вышеизложенные факты позволяют предполагать, что применение витамина D, особенно совместно с препаратами кальция, при COVID-19, при котором склонность к гиперкоагуляции, к образованию микротромбов не вызывает сомнения, а у некоторых пациентов развивается генерализованная тромботическая микроангиопатия, будет способствовать усилению гемостатических нарушений и усугублению состояния больного. В то же время в ходе недавно проведенного метаанализа был зарегистрирован защитный эффект применения добавок витамина D против респираторных инфекций [44]. Очевидно, что можно считать оправданным применение витамина D и препаратов кальция при гриппе, в клинике которого имеет место гипертоксическая форма с возможным развитием геморрагического синдрома, наличием кровоизлияний и кровотечений [45].

Установлено, что снижение сывороточного уровня витамина D ниже 75-120 нмоль/л (30-48 нг/мл) может быть связано с увеличением смертности от многих причин, с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых онкологических заболеваний (в результате отсутствия антипролиферативного действия витамина D) и увеличением частоты падений и переломов у пожилых. Выявлена способность витамина D сдерживать аутоиммунные реакции и повышать устойчивость организма к патологическим воздействиям [39,40]. Одновременно с этим факт о том, что применение кортикостероидов (в данном случае при COVID-19) может уменьшить всасывание кальция и нарушить метаболизм витамина D [40], а антикоагулянты могут вымывать из организма ионы кальция, говорит о целесообразности применения витамина D и препаратов кальция после выписки больного из стационара, которым и в поликлинических условиях, возможно, будет продолжено назначение пероральных антикоагулянтов [41]. В этом случае целесообразно лабораторное наблюдение за содержанием кальция в крови и моче с учётом патогенетической возможности развития

гиперкоагуляции и образования микротромбов, которые будут способствовать развитию тромбоэмболических осложнений, снижая качество жизни больного.

Многофакторный анализ прогностических факторов у пациентов с циррозом показал, что уровень фактора VII был независимым предиктором выживаемости: снижение фактора VII ниже 34% соответствовал летальности 93% в ближайшие 10 месяцев [18,19]. При хронических гепатитах плазменная концентрация факторов свертывания является индикатором синтетической функции печени. И всё же определение концентрации факторов свертывания при хронических гепатитах не дает существенной дополнительной информации по сравнению с определением протромбинового времени (ПВ) и международного нормализованного отношения (МНО), которые являются «стандартными» клоттинговыми тестами. Рутинно используемые лабораторные тесты, такие как определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и ПВ, имеют ряд существенных недостатков, ибо исследуется не цельная кровь, а плазма, да и оценивается только прокоагулянтная составляющая гемостаза с возможным получением при высоком уровне билирубина недостоверных результатов [19].

Использование же метода определения АЧТВ при COVID-19, по мнению учёных, является более достоверным тестом, нежели МНО. Удлинение АЧТВ происходит при дефиците факторов II, XI, IX, VIII, X, V, фибриногена, прекалликреина, характеризующих состояние внутреннего пути свертывания. К сожалению, значение АЧТВ может оставаться в пределах нормальных значений даже при дефиците до 30% вышеперечисленных факторов свертывания крови. Состояние К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) отражает уровень протромбинового индекса (ПТИ) [15,17]. В лабораториях разных стран используются различные реагенты для определения ПТИ, в связи с чем характеристики данного метода исследования различаются, и для стандартизации его показателя был создан метод определения МНО, который повсеместно применяют только для контроля терапии антагонистами витамина К [15,17].

Легкая и умеренная тромбоцитопения (с количеством тромбоцитов $50-150 \times 10^9/\text{л}$) может встречаться как при хронической, так и острой печеночной недостаточности [19]. Увеличение синтеза клетками эндотелия простациклинов и оксида азота, являющихся мощными ингибиторами функций тромбоцитов с появлением в них дефектов. При патологиях печени без сопутствующей инфекции у 1/3 пациентов происходит снижение тромбоцитов до $70 \times 10^9/\text{л}$ с нарушением функциональной активности, что ведет к нарушению первичного гемостаза и соответствует прогрессированию заболевания с развитием гиперспленизма, ввиду миелосупрессии [16]. У больных, получавших стационарное лечение с COVID-19 в нашем исследовании, случаи тромбоцитопении фиксировались с частотой до 37%, что также объясняется их ингибированием ввиду усиленной продукции провоспалительных цитокинов, а также развитием оксидативного стресса. Кроме того, возможное развитие сепсиса, как при COVID-19, так и при хронических гепатитах, может привести к более выраженному ухудшению функции тромбоцитов, снижая их количество, а ввиду повышенной продукции оксида азота происходит и снижение их способности к агрегации, что еще больше может нарушить гемостаз.

В ходе исследований было выявлено, что такой показатель, как фибриноген, который является белком острой фазы воспаления и I фактором свертывания крови, при заболеваниях печени остается в норме либо повышается, а снижение его концентрации (ниже 1 г/л) наблюдается только при очень тяжелых поражениях печени из-за сниженного синтеза [46]. И даже высокая концентрация фибриногена у пациентов с хроническим гепатитом на фоне выраженного холестаза и гепатоцеллюлярной карциномы не ведет к повышению образования сгустков, так как большая часть его нефункциональна [19,29]. В то же время тромбозы у пациентов с хроническим гепатитом возможны, даже в тех ситуациях, когда клинически имеется повышенный риск развития кровотечений. Ещё в 1995 году Wanless с соавт., установили, что тромбоз воротной вены или печеночных вен является причиной прогрессирования заболевания [47]. А, значит, становится целесообразным измерение уровня фибриногена для выявления пациентов с риском развития утяжеления состояния при COVID-19, которым может потребоваться более детальное и тщательное клиническое наблюдение с проведением превентивной терапии развития осложнений.

Исследование состояния гиперкоагуляции у больных с COVID-19 установило значительное увеличение D-димера и продуктов распада фибрина, (FDP). Эти показатели являлись потенциальными факторами риска ухудшения состояния с развитием фатального исхода [6]. Более того, аномальные значения уровня фибриногена и D-димера и ранее описывались при воспалительных, инфекционных или других заболеваниях [48]. Следовательно, для раннего выявления подгруппы с повышенным риском развития тяжелого ОРС при COVID-19 целесообразно

проводить измерение уровня фибриногена и D-димера с последующей госпитализацией такого больного в отделение неотложной помощи.

Для установления конкретной причины коагулопатии необходимо проведение специфических анализов. Большими диагностическими возможностями обладает метод тромбозластометрии. Исследование проводится на цельной крови, позволяя в короткие сроки (15 минут) дифференцировать причину гипокоагуляции, а именно наличие ингибиторов факторов свертывания (гепарин), дефицит факторов свертывания, гиперфибринолиз, качественные и количественные изменения тромбоцитов и фибриногена. Это дает возможность применить специфически направленную терапию вместо мультитрансфузионного подхода [48].

Роль, которую играют изменения коагуляции в развитии кровотечений и возможности формирования тромбов при хронических гепатитах и циррозе, до конца не определена. Частично это объясняется сложностью (в том числе и высокой стоимостью) определения прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов и баланса между ними [19]. И всё же вышеизложенные анализы не чувствительны к ряду наследственных и приобретенных нарушений свертывающей системы крови. Минов А., 2010, установил, что снижение продукции желчных кислот из тонкого кишечника, часто наблюдаемое при хронических гепатитах, может привести к снижению абсорбции витамина К, необходимого для синтеза биологически активных форм факторов II, VII, IX и X [16]. Изучение антикоагулянтных факторов (витамин-К-зависимые гликопротеины, синтезируемые преимущественно гепатоцитами) установило наличие генетически обусловленного дефицита протеина С у 20% пациентов с синдромом Бадда-Киари, а протеина S - у 7% пациентов с первичным склерозирующим холангитом или тромбозом воротной вены [23]. Мутации гена, кодирующего протромбин (FII G20210A), у 22% пациентов без цирроза являются одной из причин тромбоза воротной вены, а мутация гена, кодирующего фактор V, может стать причиной тромбоза печеночных вен в 22% случаев [16]. При этом, распространенность данной мутации варьирует в зависимости от изучаемой популяции. Так, в целом, в европеоидной популяции она встречается с частотой 1-5%, а у пациентов с венозными тромбозами – в 4-18%. Следовательно, эти показатели в значительной степени зависят от подбора включаемых в анализ пациентов [49]. Очевидно, что необходимо изучение роли мутации гена, кодирующего протромбин и фактор V, у больных COVID-19.

Таким образом, учитывая рассмотренные нарушения свертывания крови у больных COVID-19, значительную распространенность патологии печени среди населения, становится очевидным необходимость подробного изучения особенностей гемостаза и течения COVID-19 на фоне хронических гепатитов вирусной этиологии.

Заключение

Установлено, что доля хронических вирусных гепатитов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 было значительно выше, чем у пациентов с легкой степенью тяжести.

Проведенный разбор литературных источников показал на развитие высокого риска гипокоагуляции при наличии склонности к тромбофилии. Становится очевидным, установления противопоказания к назначению высокомолекулярных гепаринов и осторожность при назначении низкомолекулярных гепаринов.

Таким образом, особое внимание следует уделять раннему и своевременному назначению коагулограммы и уровня D-димера у больных COVID-19 на фоне хронических вирусных гепатитов, что позволит получить положительный результат терапии и спасти жизнь больному.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. Архив внутренней медицины. 2020;10(2):87-93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>
2. WHO: Weekly epidemiological update - 5 January 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---5-january-2021>. Accessed on 09.01.2021
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 6 от 24.04.2020)». - М., 2020. -142 с.
4. Wang D., Yin Y., Hu C., Liu X., Zhang X., Zhou S., Jian, M., Xu H., Prowle J., Hu B. et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit. Care* 2020, 24, 188 [PubMed]
5. Tan W., Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease // *Int J Cardiol*. 2020. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063.
6. Wang X., Zheng J., Guo L., Yao H., Wang L., Xia X. et al. Fecal viral shedding in COVID-19

- patients: Clinical significance, viral load dynamics and survival analysis // *Virus Res.* 2020 Nov;289:198147. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198147
7. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Юсупов Ф.А., Муркамилова Ж.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и нефро-цереброваскулярная система // *The scientific heritage.* 2020. №46. С.42-49
 8. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25728. doi:10.1002/jmv.25728
 9. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?. *Eur Heart J.* 2020; ehaa235. doi:10.1093/eurheartj/ehaa235
 10. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019.- Безопасность и риск фармакотерапии 2020. Т. 8, № 1. - С. 3-8
 11. Самородов А.В., Золотухин К.Н. Профилактика COVID-19-ассоциированного нарушения гемостаза у пациента со стентированными коронарными артериями. Клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):137-142. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-137-142>
 12. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir Med.* – 2020. – No.8. – P. 475–481. – doi: 10.1016
 13. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation // *Pathobiology.* 2021. T88, №1. P.15-27. doi: 10.1159/000512007.
 14. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G., Ruggeri A., et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thrombotic inflammatory syndrome (Microclots): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020 Apr 15. Online ahead of print. PMID: 32294809
 15. Баранич А.И. Коагулопатии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы Дисс.к.м.н.С.117 Москва 2020
 16. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени. – *Вестник трансплантологии и искусственных органов Том XII № 2-2010.* С.82-91.
 17. Windyga J.: COVID-19 a zaburzenia hemostazy. *Med. Prakt.,* 2020; 7-8: 59–68
 18. Галеева Н.В., Кравченко И.Э. Показатели гемостаза у больных хроническим гепатитом с // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2018. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-gemostaza-u-bolnyh-hronicheskim-gepatitom-s> (дата обращения: 07.01.2021).
 19. Морозов Ю.А., Медников Р.В., Чарная М.А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика // *Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии.* 2014. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-sistemy-gemostaza-pri-patologii-pecheni-i-ih-dagnostika> (дата обращения: 07.01.2021).
 20. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016–2021 гг.: на пути к ликвидации вирусного гепатита. ВОЗ, 2016. 52 с.
 21. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н. и др. Вирусные гепатиты (клиника, диагностика, лечение). 3-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 368 с.
 22. Булатова И. А., Щекотов В. В., Щекотова А. П. Функциональное состояние эндотелия при гепатите и циррозе печени. Маркеры дисфункции эндотелия. – *Lap Lambert Acad.Publ.,* 2011.
 23. Bhattacharyya M. et al. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India // *Am. J. Clin. Pathol.* 2004. Vol. 121. P. 844-847
 24. Iwakiri Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology,* 2010, Vol. 43, pp. 122–130.
 25. Senzolo M. et al. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12 (48). P. 7725–7736.
 26. Stief, T.W.; Ijagha, O.; Weiste, B.; Herzum, I.; Renz, H.; Max, M. Analysis of hemostasis alterations in sepsis.
 27. Полищук Н.Н., Камышный А.М. Влияние кишечного микробиома на прогрессию вирусных гепатитов. *Инфекция и иммунитет.* 2016;6(4):325-334. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-4-325-334>
 28. Петров В.И., Пономарева А.В., Ивахненко И.В., Разваляева О.В., Мешрки Б.А., Стаценко В.И. Этиопатогенетические аспекты повреждения печени у пациентов с COVID-19 Выпуск 4 (76). 2020 С.9-15
 29. Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Бабаджанов А.Х., Раймов С.А. Особенности развития и течения

- осложнений цирроза печени в зависимости от этиологического фактора // *Новости хирургии*. 2013. № 4. С. 45-50. URL: <http://doi.org/10.18484/2305-0047.2013.4.45>
30. Agarwal S., Joyner K.A.Jr., Swaim M.W. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. P. 3218–3224.
 31. Вебер, В. Р., Фишман Б.Б., Куликов В.Е., Хапман М.Э., Тонеева М.А., Николаева К.В., Денисова О.Ф., Копина М.Н., Лоле О.Ю., Ткаченко Т.Н. "Варианты ассоциаций клинико-биохимических показателей и цитокинов крови при циррозах печени." *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*, 2018.- Том 10, № 1.-с.47-53
 32. Nagano T. Cytokine profile in the liver of primary biliary cirrhosis. *J. Clin. Immunol.*, 2010, No. 19, pp. 422–426
 33. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018: 512.
 34. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В., Карев В.Е., Добкес А.Л. Некоторые механизмы нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(2):183-191.
 35. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med.* – 2020. – No. 382. – P. 1708–1720. – doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 36. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. et. al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASLESCMID position paper, *JHEP Reports*. 2020. doi: [org/10.1016/j.jhepr.2020.100113](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113)
 37. Галстян Г.М., Суханова Г.А. Введение в гемостаз, современные препараты крови и их влияние на коагуляцию // *Медицинский Совет* - 2013 - №5-6 – 11-16 с.
 38. Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г. Профилактика дефицита кальция у детей *Ревматология / Rheumatology РМЖ. Медицинское обозрение*. Т. 4, № 8, 2020 / *Russian Medical Inquiry*. Vol. 4, № 8, 2020 С.511-517
 39. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: Педиатр; 2018.
 40. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм*. 2012;9(2):33-42 doi: 10.14341/omet2012233-42
 41. Компанцев Д.В., Гутнова Т.С., Шаталова Т.А. Современные аспекты использования холекальциферола (витамина D3) и перспективы разработки твердой лекарственной формы на его основе // *Астраханский медицинский журнал*. 2018. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-ispolzovaniya-holekaltsiferola-vitamina-d3-i-perspektivy-razrabotki-tverdoy-lekarstvennoy-formy-na-ego-osnove> (дата обращения: 25.01.2021).
 42. Калинин С. Ю. Витамин D как новый стероидный гормон и его значение для мужского здоровья / С.Ю. Калинин, И. А. Тюзиков, Д. А. Гусакова, Л. О. Ворслов, Ю. А. Тишова, Е. А. Греков, А. М. Фомин // *Эффективная фармакотерапия*. – 2015. – № 27. – С. 38-47
 43. Santaolalla A., Beckmann K., Kibaru J., Josephs D., Van Hemelrijck M., Irshad S. Association Between Vitamin D and Novel SARS-CoV-2 Respiratory Dysfunction - A Scoping Review of Current Evidence and Its Implication for COVID-19 Pandemic. *Front Physiol.* 2020 Nov 26;11: 564387. doi: 10.3389/fphys.2020.564387. eCollection 2020. PMID: 33324234
 44. Greille C.L., Martineau A.R. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7(6):4240-70
 45. Сулима Д.Л., Карев В.Е., Жданов К.В. Гипертоксический грипп // *Журнал инфектологии*. 2010. Т.2. №1. С.75-79
 46. Корой П.В. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение нарушений гемостатического гомеостаза при хронических заболеваниях печени. // *Автореф... докт. мед. наук*. – Ставрополь, 2010. – 41 с.
 47. Wanless I.R. et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension // *Hepatology*. 1995.Vol. 21. P. 1238-1247.
 48. Lippi, G.; Plebani, M. Integrated diagnostics: The future of laboratory medicine? *Biochem. Med. (Zagreb)* 2020, 30, 010501. [CrossRef] [PubMed]
 49. Колосков А.В., Чернова Е.В. Клиническое значение полиморфизма генов фактора v и протромбина. *Гематология и трансфузиология*. 2018; 63(3): 250-257. <https://doi.org/10.25837/HAT.2019.63.13.004>

Поступила 09.02.2022